

ISSN 2658-6533

# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

---

## RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Том 6 № 2  
Volume 6 2020

16+

Сайт журнала:  
[rrmedicine.ru](http://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 6, №2. 2020

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Издается с 2014 г.  
ISSN 2658-6533



Volume 6, № 2. 2020

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

### 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

**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

### EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **M.I. Churnosov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia  
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **I.Yu. Iourov**, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

### EDITORIAL BOARD:

**Yu.A. Aleksandrovsky**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), 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**, Doct. Sci. (Biology), 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, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**N.I. Zhernakova**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**T. Illig**, Dr. rer. nat., 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, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

**M.V. Pokrovsky**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**A.V. Polonikov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**K.I. Proshchaev**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia

**V.E. Radzinsky**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**V.A. Ruzhenkov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**A.V. Sorokin**, Cand. Sci. (Medicine), National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA

**V.A. Stepanov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), 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. Freydin**, Doct. Sci. (Biology), King's College London, London, UK

**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

**Фрейдин 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

#### РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Малютина А.Ю.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, 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

**М.В. Khamoshina**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**E.K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), 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, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**A.D. Ebert**, PhD, Dr. med. habil., Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany

#### EDITORIAL BOARD:

EXECUTIVE SECRETARY: **A.Yu. Malyutina**, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

TECHNICAL SECRETARY: **N.A. Rudykh**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ГЕНЕТИКА

### GENETICS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Abdulsamad Wafa, Faten Moassass, Suher Almedani, Thomas Liehr, Kathleen Wilhelm, Manar As'sad, Sarah Knippenberg, Ralf Glaubitz, Rami A. Jarjour, Walid Al Achkar</b> A novel heterozygous variant in exon 32 of the <i>CHD7</i> gene (c.6923C>T) in a Syrian family with Kallmann syndrome                                                                     | <b>154</b> | <b>Abdulsamad Wafa, Faten Moassass, Suher Almedani, Thomas Liehr, Kathleen Wilhelm, Manar As'sad, Sarah Knippenberg, Ralf Glaubitz, Rami A. Jarjour, Walid Al Achkar</b> A novel heterozygous variant in exon 32 of the <i>CHD7</i> gene (c.6923C>T) in a Syrian family with Kallmann syndrome                                                                                                                    | <b>154</b> |
| <b>Т.М. Беляева</b> Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена <i>FLG</i> с развитием хронической истинной экземы у мужчин                                                                                                                                                                                                                                   | <b>160</b> | <b>Tatyana M. Belyaeva</b> Study of associations of haplotypes of <i>FLG</i> gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>160</b> |
| <b>И.А. Демидова, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная, К.С. Васин, В.Ю. Воинова, М.А. Зеленова, А.Д. Колотий, В.С. Кравец, М.А. Булатникова, М.И. Яблонская, В.О. Шаронин, Ю.Б. Юров, И.Ю. Юров</b> Молекулярное кариотипирование хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при идиопатических формах умственной отсталости и эпилепсии | <b>172</b> | <b>Irina A. Demidova, Svetlana G. Vorsanova, Oksana S. Kurinnaia, Kirill S. Vasin, Victoria Y. Voinova, Maria A. Zelenova, Alexey D. Kolotii, Victor S. Kravets, Marina A. Bulatnikova, Maria I. Yablonskaya, Vasilii O. Sharonin, Yuri B. Yurov, Ivan Y. Iourov</b> Molecular karyotyping of chromosomal anomalies and copy number variations (CNVs) in idiopathic forms of intellectual disability and epilepsy | <b>172</b> |
| <b>Н.В. Елисеева</b> Репликативное исследование ассоциаций полиморфных локусов генов <i>LOXL1</i> и <i>CDKN2B-AS1</i> с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ                                                                                                                                                           | <b>198</b> | <b>Natalya V. Eliseeva</b> A replicative study of the associations of polymorphic loci of the <i>LOXL1</i> and <i>CDKN2B-AS1</i> genes with the development of primary open-angle glaucoma in men of the Central Black Earth Region of the Russian Federation                                                                                                                                                     | <b>198</b> |
| <b>М.И. Чурилин</b> Связь полиморфизма rs12328675 <i>COBLL1</i> с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидационное исследование у жителей Центральной России                                                                                                                                                                    | <b>209</b> | <b>Michail I. Churilin</b> Association of rs12328675 <i>COBLL1</i> polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: validation study in Central Russia                                                                                                                                                                                                                    | <b>209</b> |

### ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

|                                                                                                                                                         |            |                                                                                                                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Н.В. Авдеева</b> Изучение нейротективных свойств агониста MGLUR4 рецепторов – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом                                     | <b>219</b> | <b>Natalia V. Avdeeva</b> A study of neuroprotective properties of the MGLUR4 receptor agonist – ZC64-0001 in comparison with Mexidol                               | <b>219</b> |
| <b>Т.А. Крючкова</b> Современные возможности применения релиз-активного препарата Тенотен детский в клинической практике вегетативных нарушений у детей | <b>227</b> | <b>Tatyana A. Kryuchkova</b> Modern possibilities of using the release-active drug Tenoten for Children in the clinical practice of autonomic disorders in children | <b>227</b> |



|                                                                                                                                                              |            |                                                                                                                                                                             |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>И.В. Нефедов, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая</b> Оксид азота в выдыхаемом воздухе как предиктор эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей | <b>238</b> | <b>Igor V. Nefedov, Ivan N. Shishimorov, Olga V. Magnitskaya</b> Exhaled nitric oxide as a predictor of the effectiveness of basic therapy for bronchial asthma in children | <b>238</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## CLINICAL MEDICINE

|                                                                                                                                                                                                 |            |                                                                                                                                                                                                                            |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Е.В. Гостева</b> Гендерные особенности метаболических нарушений у пожилых больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса                                              | <b>249</b> | <b>Elena V. Gosteva</b> Gender features of metabolic disorders in elderly patients with heart failure with mid-range ejection fraction                                                                                     | <b>249</b> |
| <b>А.Н. Ильницкий, Т.Е. Ничик, Е.В. Кудашкина, Т.В. Куксова, Е.Л. Карпова, Е.А. Воронина, Э.В. Мудраковская</b> Возрастные аспекты реабилитационно-лечебных мероприятий при остеоартросаркопозе | <b>261</b> | <b>Andrey N. Ilnitski, Tatyana E. Nichik, Elena V. Kudashkina, Tatyana V. Kuksova, Evgenia L. Karpova, Elena A. Voronina, Eleonora V. Mudrakovskaya</b> Age aspects of rehabilitation and treatment of osteosarcoarthrosis | <b>261</b> |
| <b>О.В. Севостьянов</b> Медицинский оккультизм: распространенность и влияние на клиническую психиатрическую практику                                                                            | <b>273</b> | <b>Oleg V. Sevostyanov</b> Medical Occultism: prevalence and impact on clinical psychiatric practice                                                                                                                       | <b>273</b> |
| <b>И.В. Симанов</b> Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе                                                                                   | <b>289</b> | <b>Igor V. Simanov</b> Features of the course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage                                                                                                       | <b>289</b> |

## ГЕНЕТИКА GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-1

# A novel heterozygous variant in exon 32 of the *CHD7* gene (c.6923C>T) in a Syrian family with Kallmann syndrome

Abdulsamad Wafa<sup>1</sup> , Faten Moassass<sup>1</sup> , Suher Almedani<sup>1</sup> ,  
Thomas Liehr<sup>2</sup> , Kathleen Wilhelm<sup>2</sup> , Manar As'sad<sup>1</sup> ,  
Sarah Knippenberg<sup>3</sup> , Ralf Glaubitz<sup>3</sup> , Rami A. Jarjour<sup>1</sup> ,  
Walid Al Achkar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atomic Energy Commission of Syria,  
17 Nissan St., Damascus, 6091, Syria

<sup>2</sup> Friedrich Schiller University Jena,  
1 Fuerstengraben St., Jena, 07737, Germany

<sup>3</sup> Amedes Genetics,  
50 Georgstraße St., Hannover, 30159, Germany

Corresponding author: Walid Al Achkar ([ascientific@aec.org.sy](mailto:ascientific@aec.org.sy))

### Abstract

**Background:** Kallmann syndrome (KS) and CHARGE syndrome (CS) are rare heritable disorders in which anosmia and hypogonadotropic hypogonadism co-occur. KS is genetically heterogeneous with at least eight genes being involved in its pathogenesis, whereas CS is caused by autosomal dominant mutations exclusively in *CHD7* gene. The majority of CS-cases are sporadic and only few familial cases have been reported. In these families, mosaicism in one parent, as well as parent-to-child transmission of a *CHD7* mutation, were described. **The aim of the study:** To report a paternal transmission of a variant in exon 32 of the *CHD7* gene (c.6923C>T) in a familial case originally suggested to be affected by KS. **Materials and methods:** Five genes associated with KS were analyzed using Sanger sequencing and MLPA in a 17-year-old male. **Results:** The heterozygous variant leading to a change of amino-acid serine at position 2,308 to leucine was found in father his three children. **Conclusion:** Overall this report confirms the existence of KS without CS symptoms, caused by a mutation in a gene reported pathogenic only in CS.

**Keywords:** heterogeneity; mutation; CHARGE syndrome; hypogonadotropic hypogonadism; anosmia

**Acknowledgements:** we thank Prof. I. Othman, the Director General of Atomic Energy Commission of SYRIA (AECS) and Dr. N. Mirali, Head of Molecular Biology and Biotechnology Department for their support. This work was supported by the AECS.



**For citation:** Wafa A, Moassass F, Almedani S, et al. A novel heterozygous variant in exon 32 of the *CHD7* gene (c.6923C>T) in a Syrian family with Kallmann syndrome. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):154-159. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-1

**Introduction.** Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH; OMIM 146110), one of the most commonly inherited forms of diminished functional activity of the gonads, results from deficient hypothalamic of gonadotropin releasing hormone (GnRH) release or action [1]. IHH patients present with absent or impaired sexual development due to sex-steroid-hormone deficiency, low serum levels of the pituitary gonadotropins follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), and infertility [1]. Kallmann syndrome (KS; OMIM 147950) is a combination of congenital hypogonadotropic hypogonadism (HH; OMIM 146110) and decreased/absent sense of smell [2]. Anosmia, or the inability to smell, is the result of olfactory bulb defects [3], whereas HH presents as absent or impaired pubertal maturation and is caused by GnRH deficiency [4]. KS accounts for about 50% to 60% of IHH [5] while forms of IHH present with normal olfaction (i.e. norm-osmic idiopathic HH: nIHH). KS is clinically and genetically very heterogeneous; phenotypic features may include additionally cleft lip/palate, hearing impairment, dental agenesis, limb anomalies, renal agenesis, and mirror movements [6]. The majority of KS cases (~60%) are sporadic; i.e. only one person is affected in the family. In familial KS, autosomal recessive, autosomal dominant, and X-chromosomal recessive inheritance have been described [7]. Oligogenic mode of inheritance has also been suggested [8, 9]. At present, mutations in eight genes explain approximately 25–35% of KS cases. Heterozygous loss-of-function mutations in the *CHD7* gene were identified in patients with nIHH, KS, and CHARGE syndrome (CS) [10, 11]. CS is a highly variable disorder in which congenital anomalies, multisensory impairment, and variable mental retardation can occur (OMIM 214800). CHARGE is an acronym for ocular coloboma, heart defects, choanal

atresia, retardation of growth and/or development, genital hypoplasia and ear anomalies combined with deafness [12]. HH and anosmia are present in the majority of patients with CS [13]. Recently, it was proven that HH and anosmia may co-occur in CS, too [14], which means that KS can be considered as part of the phenotypic spectrum of CS. *CHD7* mutations are found in more than 90% of patients with typical CS [15].

Here we report a family with one patient with symptoms resembling KS however lacking CS symptoms, and with a novel heterozygous variant in exon 32 of the *CHD7* gene (c.6923C>T) resulting in an amino acid exchange (p.Ser2308Leu).

## Material and Methods

### Clinical information

A 17-year-old male was the fifth child born to consanguineous Syrian healthy parents with a remarkable family history (delayed puberty in the children). At birth of the index patient his mother and father were 34 and 36 years old, respectively. The mother reported no history of infection during this pregnancy except for a slight hemorrhage at its beginning. After otherwise uncomplicated pregnancy and delivery, the index presented with micropenis and small testes (Tanner scale I, data not shown). At 17 years medical analyses showed an FSH (follicle stimulating hormone) level of 0.15 (normal value: 1.5 – 12.4 mIU/ml), a LH (luteinizing hormone) level of 0.10 (normal value: 1.4 – 8.6 U/ml) and a testosterone total level of 1.9 (normal value: 2–8 nmol/l). The patient had a normal male 46,XY karyotype and azoospermia without AZF-chromosome microdeletions (results are not shown). Subsequent normal height (170 cm) and weight (68 kg), no coloboma, no choanal atresia, and no cardiovascular malformations. The patient suffered from anxiety, was nervous and slightly autistic. The patient's older brother and sister (the second and third child of the family) also expired delayed puberty but disappeared spontaneously

in the boy and in the girl after hormonal treatment for 1.5-2 years. The remainder family members were clinically healthy. The study was approved by the ethical committee of the Atomic Energy Commission, Damascus, Syria. Informed consents were obtained from the father and other family members.

#### Genetic analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral blood using QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GMBH, Hilden, Germany). Sequencing of the following genes was performed: Kallmann 1 *KAL1* (ANOS; NM\_000216), Kallmann 2 *FGFR1* (NM\_23110.2), Kallmann 3 *PROKR2* (NM\_144773), Kallmann 4 *PROK2* (NM\_001126128), Kallmann 5 *CHD7*

(NM\_017780). Analysis was performed step-wise by Sanger-sequencing and analyses of deletions and duplications by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA, MRC-Holland).

**Results.** No mutations, deletions or duplications were found in *KAL1* (ANOS; NM\_000216), *FGFR1* (NM\_23110.2), *PROKR2* (NM\_144773) or *PROK2* (NM\_001126128). However, in *CHD7* (NM\_017780) a novel heterozygous variant in exon 32 of the *CHD7* gene (c.6923C>T) resulting in an amino acid exchange (p.Ser2308Leu) was identified (Fig.) in patient, as well as in older 22 year old sister, 24 year old brother and the father (Tab.).

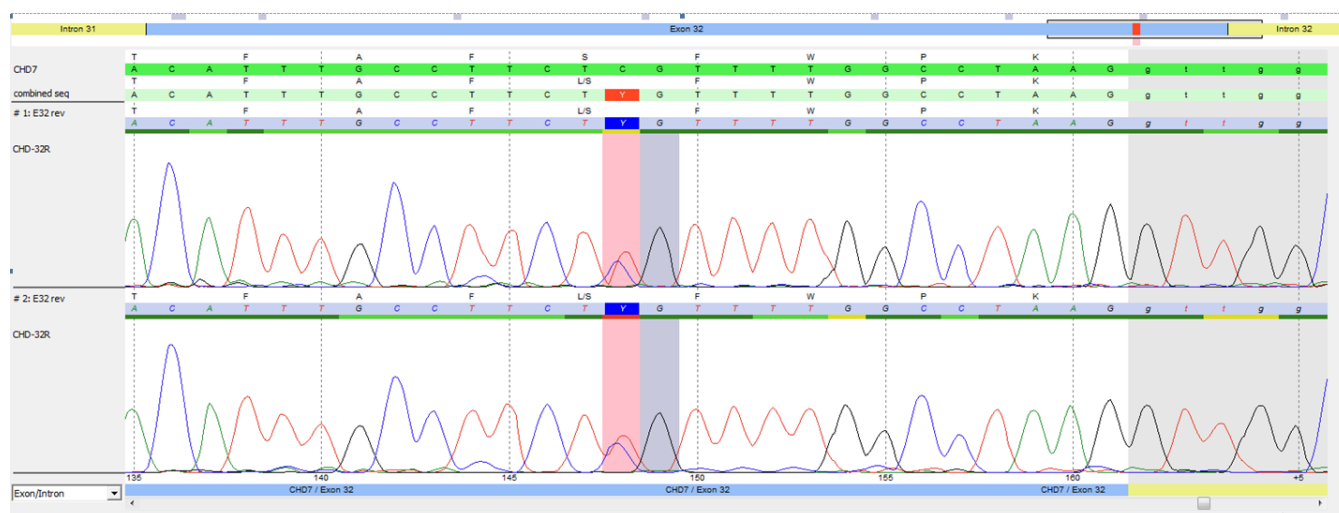


Fig. Results of analyses of the *CHD7*-gene, exon 32.

Analysis of the *CHD7*-gene sequence was performed by JSI Seq Pilot software.

Heterozygous sequence-variation was detected at position c.6923 (c.6923C>T, p.Ser2308Leu)

Table

Status of the variant c.6923C>T in the family

| No. | Family members | age | gender | Variant c.6923C>T |
|-----|----------------|-----|--------|-------------------|
| 1   | father         | 52  | M      | heterozygote      |
| 2   | mother         | 50  | F      | absent            |
| 3   | child 1        | 27  | M      | absent            |
| 4   | child 2        | 24  | M      | heterozygote      |
| 5   | child 3        | 22  | F      | heterozygote      |
| 6   | child 4        | 20  | F      | absent            |
| 7   | child 5        | 17  | M      | heterozygote      |

**Discussion.** KS is a unique form of IHH disease spectrum characterized by develop-

mental disorders with olfactory abnormalities being caused by congenital defects in GnRH



secretion of varying degrees. The pulsatile secretion of GnRH is essential for the hypothalamic-pituitary-gonadal axis function [16]. Also, KS is a unique disease model to study the migration of GnRH neurons and the development of human puberty. Some genes are necessary for the correct differentiation, migration, upstream signal regulation, and function of GnRH neurons in the embryonic period, which can lead to IHH [16]. Some genes that correctly differentiate embryonic GnRH neurons may be correlated with IHH, such as *KAL-1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*, *CHD7*, *NELF*, *WDR11*, *HS6ST1*, *KISS1R*, *KISS1*, *TAC3*, *TACR3*, *LEPR*, *LEP*, *PCSK1*, *GNRHR*, *GNRH1*, *SEMA3A*, and *NDN7* [16]. Mutations in these genes lead to certain degrees of clinical manifestations. Moreover, KS can be caused by genes such as *KAL-1*, *FGFR1*, *PROKR2*, *PROK2*, *CHD7*, and *FGF8* [16]. Among them, the *CHD7* mutation was only found in KS patients with the CS phenotype, suggesting that if a patient was diagnosed with hypogonadism and anosmia, attention should be paid to the investigation of the presence of clinical characteristics of CS [16]. Here we report a paternally inherited new *CHD7* mutation in a KS patient.

The *CHD7* gene is located on chromosome 8q12.1, which encodes DNA-binding protein 7 of helicase in the chromatin region. This protein family has a unique functional domain binding site, including 2 N-terminal chromatin domains, 1 SWI2/SNF2-like ATP enzyme/solution helix domain, and 1 DNA binding domain. *CHD7* protein complex is expressed in the olfactory epithelium, hypothalamus, as well as the pituitary gland, suggesting that this protein may play an important role in the development of the olfactory bulb and GnRH neuron migration. The genetic pattern of *CHD7* gene has not yet been fully understood, and may follow autosomal dominant inheritance, with its mutations accounting for 6% of all IHH patients [17].

Jongmans et al. [10] identified 3/38 KS patients harboring de novo *CHD7* mutations (2 stop-mutations and 1 missense) whereas the nIHH patients were negative for *CHD7* variants. However, all 3 KS patients with

*CHD7* variants, upon additional phenotypic review, universally exhibited major CS features. In contrast, Kim et al. [11] identified 7/56 IHH patients (3KS, 4 nIHH) harboring *CHD7* mutations (2 intronic mutations leading to exon skipping and 5 missense mutations), all of whom lacked major CS phenotypes, thus implicating *CHD7* allelic variants as a cause of both KS and nIHH forms of IHH without CS features. In view of these conflicting data as to whether *CHD7* mutations are capable of causing KS or nIHH without full CS, Bergman et al. [18] examined 36 KS patients in whom they identified 3 with *CHD7* mutations (2 nonsense, and 1 de novo missense). However, all three subjects displayed additional CS features, leading to their conclusion that *CHD7* mutations do not cause isolated IHH. Laitinen et al. [19] revealed no *CHD7* mutations in 30 Finnish KS patients. Jie et al. [16] found a family (two sons inherited a mutation from his mother, but the mother and his younger son did not show clinical features of KS) suffering from KS and some clinical features of CS. Pedigree verification can be achieved by *CHD7* gene mutation c.6571G>A. Hyung-Goo Kim et al. [11] examined 7/111 IHH/KS patients in whom they identified 7 *CHD7* mutations (two splice and five missense), three unrelated probands with KS and four unrelated probands with IHH with *CHD7* mutations, demonstrating that *CHD7* is involved in either IHH or KS. However, Hyung-Goo Kim et al. [11] suggested new evidence for a role of *CHD7* in the pathophysiology of both normosmic IHH and KS patients without a CS phenotype.

The molecular basis for 70%–75% of IHH/KS patients remains unknown [11]. To date, only *FGFR1* mutations have been reported to cause either nIHH families or KS families. Although a homozygous *PROKR2* deletion was seen in a single family comprising both normosmic and anosmic patients, this represents variable expressivity within the same family [11]. Interestingly, Hyung-Goo Kim et al. [11] found a one IHH and one KS patient, who both lack the CS phenotype, possess the same mutations (Ser834Phe and IVS65G/C) reported previously in patients with CS, further demonstrating the allelic re-

lationship of both syndromes. The KS patient with the IVS65G/C mutation does not fulfill Blake's criteria for CS, although she does have hearing impairment and cleft lip and palate. This also indicates that the effects of modifying genes may determine whether the patient has the more severe CS phenotype rather than the milder IHH/KS phenotype [11].

Overall, the family report confirms the existence of autosomal dominant inheritance of KS with lack of CS symptoms and a mutation in the yet only reported pathogenic gene involved in CS. This heterozygous variant in exon 32 of the *CHD7* gene (c.6923C>T), leading to a change of amino acid serine at position 2,308 to leucine devoid of any known functional domain, and therefore, it is unlikely to be a dominant negative form of the protein. Therefore, we hypothesize that this mutation represents a null allele, causing disease due to haploinsufficiency. This is in agreement with previous findings suggesting that a full genetic dosage is required for complete function of *CHD7* [18]. This novel variant in the present case was inherited from his father. Also, this variant was found in two subsequent children of his family. Moreover, this observation would draw the attention of the clinicians on the germline and familial responsible for the variable intrafamilial expression, suggesting a careful genetic counseling.

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### References

1. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility*. 2006;85(3):706-713. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.044>
2. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Def*. 1944;48:203-236.
3. Yousem DM, Turner WJ, Li C, et al. Kallmann syndrome: MR evaluation of olfactory system. *American Journal of Neuroradiology*. 1993;14(4):839-843.
4. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, et al. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2011;22(7):249-258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.03.002>
5. Bianco SDS, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5:569-576. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.177>
6. Jones JR, Kemmann E. Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obstetrics and Gynecology Annual*. 1976;5:443-466.
7. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117:457-463. DOI: 10.1172/JCI29884
8. Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(34):15140-15144. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1009622107>
9. Vaaralahti K, Raivio T, Koivu R, et al. Genetic overlap between holoprosencephaly and Kallmann syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;3(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000338706>
10. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, et al. *CHD7* mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome: the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clinical Genetics*. 2008;75:65-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01107.x>
11. Kim HG, Kurth I, Lan F, et al. Mutations in *CHD7*, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2008;83(4):511-519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.005>
12. Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, et al. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *Journal of Pediatrics*. 1981;99(2):223-227. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80454-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80454-4)
13. Jongmans MCJ, Admiraal RJ, van der Donk KP, et al. CHARGE syndrome: the pheno-

typic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *Journal of Medical Genetics*. 2006;43:306-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.036061>

14. Bergman JEH, Bocca G, Hoefsloot LH, et al. Anosmia predicts hypogonadotropic hypogonadism in CHARGE syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(3):474-479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.032>

15. Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, et al. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *Journal of Medical Genetics*. 2011;48:334-342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2010.087106>

16. Wen J, Pan L, Xu X, et al. Clinical data and genetic mutation in Kallmann syndrome with CHARGE syndrome: Case report and pedigree analysis. *Medicine*. 2018;97(27):e11284. DOI: [10.1097/MD.00000000000011284](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011284)

17. Dodé C, Hardelin JP. Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Annales d'Endocrinologie*. 2010;71(3):149-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2010.02.005>

18. Bergman JEH, Janssen N, van der Sloot AM, et al. A novel classification system to predict the pathogenic effects of CHD7 missense variants in CHARGE syndrome. *Human Mutation*. 2012;8:1251-1260. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22106>

19. Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6:41. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-41>

Received 20 April 2020

Revised 27 May 2020

Accepted 2 June 2020

#### Information about the authors

**Abdulsamad Wafa**, BS, Laboratory Manager of Human Genetics Division, Molecular Biology and Biotechnology Department of the Atomic Energy Commission of Syria, E-mail: [atomic@aec.org.sy](mailto:atomic@aec.org.sy), ORCID: 0000-0002-6246-9790.

**Faten Moassass**, BS, MS, Researcher of Human Genetics Division, Molecular Biology and Biotechnology Department of the Atomic Energy Commission of Syria, E-mail: [atomic@aec.org.sy](mailto:atomic@aec.org.sy), ORCID: 0000-0002-4495-1866.

**Suher Almedani** Researcher of the Human Genetics Division, Molecular Biology and Biotechnology Department of the Atomic Energy Commission of Syria, E-mail: [atomic@aec.org.sy](mailto:atomic@aec.org.sy), ORCID: 0000-0001-5179-0602.

**Thomas Liehr**, PhD, PD, Head of Molecular Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Genetics of the Jena University Hospital, Friedrich Schiller University Jena, E-mail: [Thomas.Liehr@med.uni-jena.de](mailto:Thomas.Liehr@med.uni-jena.de), ORCID: 0000-0003-1672-3054.

**Kathleen Wilhelm**, MD, Medical Doctor of the Institute of Human Genetics of the Jena University Hospital, Friedrich Schiller University Jena, E-mail: [Thomas.Liehr@med.uni-jena.de](mailto:Thomas.Liehr@med.uni-jena.de), ORCID: 0000-0003-4153-9814.

**Manar As'sad**, Researcher of Human Genetics Division, Molecular Biology and Biotechnology Department of the Atomic Energy Commission of Syria, E-mail: [atomic@aec.org.sy](mailto:atomic@aec.org.sy), ORCID: 0000-0002-5664-8960.

**Sarah Knippenberg**, Dr. rer. nat., Scientific Associate, Molecular Genetic of the Amedes Genetics, E-mail: [info@amedes-genetics.de](mailto:info@amedes-genetics.de), ORCID: 0000-0002-0626-6016.

**Ralf Glaubitz**, MD, Molecular Genetic, Medical Director of the Amedes Genetics, E-mail: [info@amedes-genetics.de](mailto:info@amedes-genetics.de), ORCID: 0000-0002-3643-1035.

**Rami A. Jarjour**, PhD, MD, Head of Laboratory of Human Genetics Division, Molecular Biology and Biotechnology Department of the Atomic Energy Commission of Syria, E-mail: [atomic@aec.org.sy](mailto:atomic@aec.org.sy), ORCID: 0000-0003-3688-8809.

**Walid Al Achkar**, PhD, Head of Laboratory of Human Genetics Division, Molecular Biology and Biotechnology Department of the Atomic Energy Commission of Syria, E-mail: [ascientific@aec.org.sy](mailto:ascientific@aec.org.sy), ORCID: 0000-0002-1235-6990.





DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2

УДК 575.822

# Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин

Т.М. Беляева 

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)

## Резюме

**Актуальность:** Экзема является распространенным хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением кожи. **Цель исследования:** Провести анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена филагтрина (*FLG*) в развитие хронической истинной экземы у мужчин. **Материалы и методы:** Выборка для исследования включала 203 мужчины, в том числе 113 больных с хронической истинной экземой и 90 мужчин без данной патологии. Проведено генотипирование 10 полиморфных локусов гена *FLG*. С помощью программы Haploview v.4.2 выполнен анализ неравновесия по сцеплению между SNPs и построены гапоблоки. В соответствии с алгоритмами «Solid Spine» и «Four gamete frequencies» с заданным порогом  $D' > 0,8$  определялась блочная структура. Расчет частот гаплотипов и анализ их ассоциаций с формированием заболевания осуществляли с помощью программного обеспечения PLINK v. 2.050 по EM-алгоритму. **Результаты:** Установлено 6 гапоблоков как в целом в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля, так и отдельно в группах больных и мужчин контроля. Значимых ассоциаций гаплотипов в рамках шести рассматриваемых гапоблоков с возникновением хронической истинной экземы у мужчин не выявлено. Анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG*, находящихся в неравновесии по сцеплению, показал значимую ассоциацию гаплотипа GG rs61816761-rs3126085 с хронической истинной экземой у мужчин ( $OR=0,47$ ,  $p=0,035$ ,  $p_{perm}=0,045$ ). **Заключение:** Гаплотип GG полиморфных локусов rs61816761-rs3126085 гена *FLG* вовлечен в развитие хронической истинной экземы у мужчин.

**Ключевые слова:** полиморфизм; ассоциации; ген филагтрина; хроническая истинная экзема; мужчины

**Для цитирования:** Беляева ТМ. Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):160-171. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2

# Study of associations of haplotypes of *FLG* gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men

Tatyana M. Belyaeva 

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

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

## Abstract

**Background:** Eczema is a common chronic disease characterized by inflammation of the skin. **The aim of the study:** To analyze the involvement of haplotypes of polymorphic loci of the filaggrin gene (*FLG*) in the development of chronic true eczema in men. **Materials and methods:** The sample for the study included 203 men, including 113 patients with chronic true eczema and 90 men without this pathology. Genotyping of 10 polymorphic loci of the *FLG* gene was performed. The haploview V. 4.2 program was used to analyze the coupling disequilibrium between SNPs and to construct haploblocks. In accordance with the algorithms "Solid Spine" and "Four gamete frequencies" with a specified threshold  $D' > 0.8$ , the block structure was determined. The calculation of haplotype frequencies and analysis of their associations with the formation of the disease was performed using the PLINK V. 2.050 software using the EM algorithm. **Results:** 6 haploblocks were found both in the combined sample of men with chronic true eczema and control, and separately in the groups of patients and control men. There were no significant associations of haplotypes in the six haploblocks considered with the occurrence of chronic true eczema in men. Analysis of the involvement of haplotypes of polymorphic loci of the *FLG* gene, which are in non-equilibrium by coupling, showed a significant association of the GG rs61816761-rs3126085 haplotype with chronic true eczema in men ( $OR=0.47$ ,  $p=0.035$ ,  $p_{perm}=0.045$ ). **Conclusion:** The GG haplotype of the rs61816761-rs3126085 polymorphic loci of the *FLG* gene is involved in the development of chronic true eczema in men.

**Keywords:** polymorphism; associations; the filaggrin gene; chronic true eczema; men

**For citation:** Belyaeva TM. Study of associations of haplotypes of *FLG* gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):160-171. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2

**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]. Среди населения мира распространенность данной патологии составляет 10-20% [2, 3]. При этом встречаемость экземы в странах Западной Европы выше, чем в странах Восточной Европы, Африки, Центральной Азии и Китае [4]. Заболевание оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни

больных [5]. Экзема распространена у 10-20% детей, нередко манифестирует в раннем детстве, причем до 45% всех случаев заболевания проявляется в первые 6 месяцев жизни [6]. Согласно данным литературы, общие экономические затраты на лечение экземы в США составляют более 4,2 млрд. долларов в год [7].

Экзема является мультифакториальной патологией со значимой ролью в ее формировании генетических факторов [1, 4, 8]. Согласно литературным данным, риск развития заболевания при наличии экземы у одного из родителей составляет 40% и увеличивается до 50-60% а при наличии данной патологии у обоих родителей [1].

Важный вклад в развитие подверженности к формированию экземы вносят мутации в гене филагтрина [9, 10]. При этом, следует отметить, что подавляющее число работ, направленных на поиск молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с развитием экземы, выполнено за рубежом, а в России такие исследования единичны [11, 12].

**Цель исследования.** Анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG* в развитие хронической истинной экземы у мужчин.

**Материалы и методы исследования.** Выборку для исследования составили 203 мужчины, из них 113 больных с хронической истинной экземой и 90 индивидуумов контрольной группы. В анализ включались мужчины родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье России, имеющие русскую национальность и не являющиеся родственниками. Исключались из исследования больные с другими формами экземы, пациенты, имеющие сочетанную кожную патологию и тяжелую соматическую патологию (аутоиммунные, онкологические заболевания), а также мужчины, отказавшиеся от проводимого исследования. В контрольную группу вошли индивидуумы без заболеваний кожи и соматической патологии. У пациентов с хронической истинной экземой средний возраст составил  $47,32 \pm 17,24$  лет, в контрольной группе –  $45,49 \pm 19,42$  лет ( $p > 0,05$ ).

У всех обследуемых индивидуумов был проведен забор периферической крови, из которой фенольно-хлороформным методом выделена ДНК [13, 14]. Проведено молекулярно-генетическое исследование 10 полиморфных локусов гена *FLG* rs12130219, rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049, rs6661961, rs471144, rs10888499, rs77199844, rs4363385. Полиморфные локусы отбирались для исследования в соответствии с критериями, изложенными в работе [15]. Исследование рассматриваемых генетических маркеров проводилось на амплификаторе CFX96 методом полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих праймеров и зондов, синтезированных ООО «ТестГен» (Ульяновск).

С помощью программы Haploview v.4.2 (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>) проведен анализ неравновесия по сцеплению между парами SNPs и построены гапоблоки. С использованием коэффициента  $D'$ , предложенного Левонтином и коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона оценивали неравновесие по сцеплению между рядом расположенными SNPs. В соответствии с алгоритмами «Solid Spine» и «Four gamete frequencies» с заданным порогом  $D' > 0,8$  определялась блочная структура. Расчет частот гаплотипов и анализ их ассоциаций с развитием хронической истинной экземы осуществляли с помощью программного обеспечения PLINK v. 2.050 по EM-алгоритму. В исследование включали ковариату возраст. За статистически значимый уровень принимали  $p_{perm} < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты распределения изучаемых полиморфных локусов гена *FLG* (rs12130219, rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049, rs6661961, rs471144, rs10888499, rs77199844, rs4363385) среди мужчин, больных хронической истинной экземой и в группе контроля представлены в таблице 1. В объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля (рисунок 1), среди мужчин, больных хронической истинной экземой (рисунок 2) и мужчин контрольной группы (рисунок 3) выявлено неравновесие по сцеплению между анализируемыми SNPs.



Таблица 1

Полиморфизм гена *FLG* у мужчин, больных ХИЭ и мужчин контрольной группы

Table 1

Polymorphism of the *FLG* gene in men with chronic true eczema and men in control group

| SNP             | Минорный аллель | Частый аллель | Частота минорного аллеля | Число изученных хромосом | Распределение генотипов* | H <sub>o</sub> | H <sub>e</sub> | P <sub>HWE</sub> |
|-----------------|-----------------|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|----------------|------------------|
| Группа больных  |                 |               |                          |                          |                          |                |                |                  |
| rs12130219      | G               | A             | 0,275                    | 222                      | 6/49/56                  | 0,441          | 0,399          | 0,343            |
| rs558269137     | delACTG         | ACTG          | 0,023                    | 220                      | 0/5/105                  | 0,045          | 0,044          | 1,000            |
| rs6661961       | T               | A             | 0,388                    | 224                      | 16/55/41                 | 0,491          | 0,475          | 0,843            |
| rs3126085       | A               | G             | 0,140                    | 222                      | 3/25/83                  | 0,225          | 0,240          | 0,439            |
| rs12144049      | C               | T             | 0,205                    | 220                      | 4/37/69                  | 0,336          | 0,325          | 1,000            |
| rs61816761      | A               | G             | 0,004                    | 224                      | 0/1/111                  | 0,009          | 0,009          | 1,000            |
| rs471144        | G               | T             | 0,049                    | 226                      | 0/11/102                 | 0,097          | 0,093          | 1,000            |
| rs10888499      | C               | A             | 0,248                    | 226                      | 8/40/65                  | 0,354          | 0,373          | 0,615            |
| rs77199844      | delAT           | AT            | 0,080                    | 224                      | 0/18/94                  | 0,161          | 0,148          | 1,000            |
| rs4363385       | T               | C             | 0,415                    | 224                      | 21/51/40                 | 0,455          | 0,486          | 0,560            |
| Группа контроля |                 |               |                          |                          |                          |                |                |                  |
| rs12130219      | G               | A             | 0,222                    | 176                      | 5/29/54                  | 0,330          | 0,345          | 0,756            |
| rs558269137     | delACTG         | ACTG          | 0,030                    | 168                      | 0/5/79                   | 0,060          | 0,058          | 1,000            |
| rs6661961       | T               | A             | 0,368                    | 174                      | 16/32/39                 | 0,368          | 0,465          | 0,064            |
| rs3126085       | A               | G             | 0,075                    | 174                      | 0/13/74                  | 0,149          | 0,138          | 1,000            |
| rs12144049      | C               | T             | 0,191                    | 162                      | 6/19/56                  | 0,235          | 0,310          | 0,035            |
| rs61816761      | A               | G             | 0,000                    | 172                      | 0/0/86                   | 0,000          | 0,000          | 1,000            |
| rs471144        | G               | T             | 0,073                    | 178                      | 1/11/77                  | 0,124          | 0,135          | 0,376            |
| rs10888499      | C               | A             | 0,297                    | 172                      | 8/35/43                  | 0,407          | 0,417          | 0,799            |
| rs77199844      | delAT           | AT            | 0,056                    | 178                      | 0/10/79                  | 0,112          | 0,106          | 1,000            |
| rs4363385       | T               | C             | 0,405                    | 168                      | 15/38/31                 | 0,452          | 0,482          | 0,650            |

Примечание: \* – количество гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю, H<sub>o</sub> – наблюдаемая гетерозиготность, H<sub>e</sub> – ожидаемая гетерозиготность.

Note: \* – number of homozygotes for the minor allele / heterozygotes / homozygotes for the frequent allele, H<sub>o</sub> – observed heterozygosity, H<sub>e</sub> – expected heterozygosity.

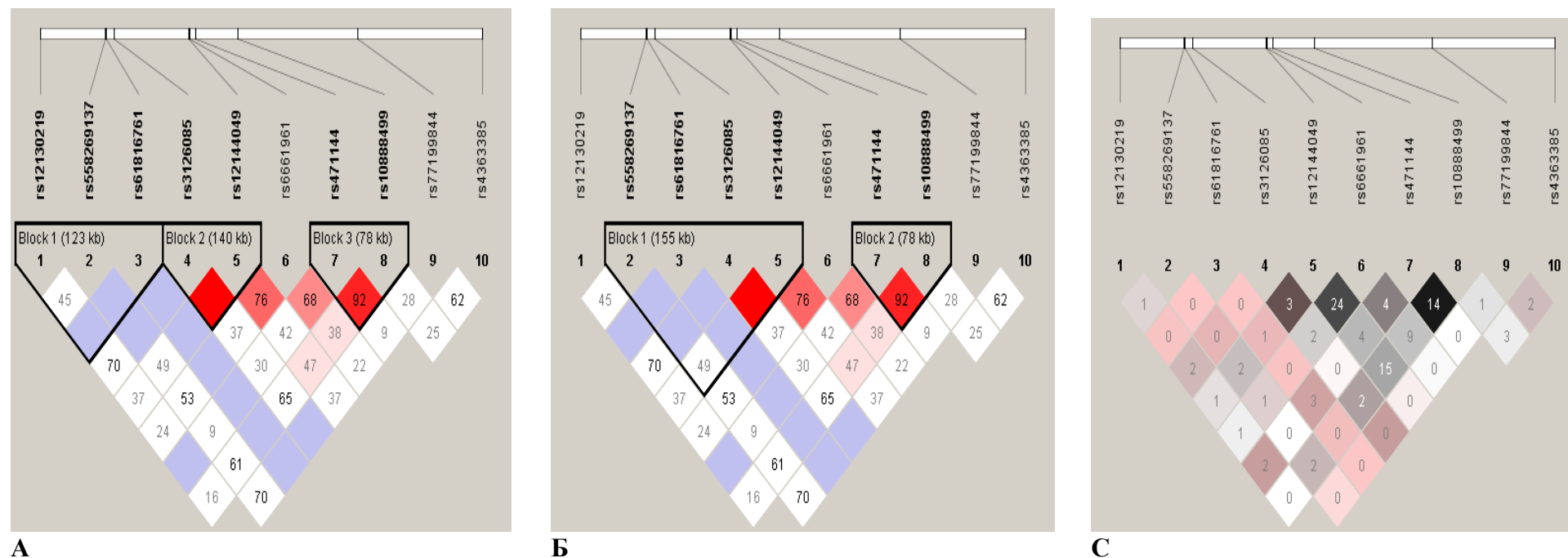


Рис. 1. Структура неравновесия по сцеплению между исследуемыми полиморфными локусами гена *FLG* в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля. На рисунках А (использовался алгоритм «Solid Spine») и Б (использовался алгоритм «Four gamete frequencies») в ячейках указаны значения коэффициента сцепления  $D'$  по Левонтину (при  $D' = 1$  ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ( $D' = 1$ ;  $LOD > 2$ ); розовый – значительное сцепление ( $D' < 1$ ;  $LOD > 2$ ); белый – слабое сцепление ( $D' < 1$ ;  $LOD < 2$ ). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки.

На рисунке С в ячейках указаны значения коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона.

Fig. 1. The linkage disequilibrium structure between the studied polymorphic loci of the *FLG* gene in a combined sample of men with chronic true eczema and control. In Figures A (the Solid Spine Algorithm was used) and Б (the Four Gamete Frequencies Algorithm was used), the values of the coefficient of adhesion  $D'$  on Levontin are indicated in the cells (with  $D' = 1$ , the cell is empty). The cell color reflects the adhesion between polymorphisms: red – strong adhesion ( $D' = 1$ ;  $LOD > 2$ ); pink – significant grip ( $D' < 1$ ;  $LOD > 2$ ); white – weak adhesion ( $D' < 1$ ;  $LOD < 2$ ). Black lines mark haplotype blocks. Figure C shows the values of the Pearson correlation coefficient  $r^2$  in the cells.

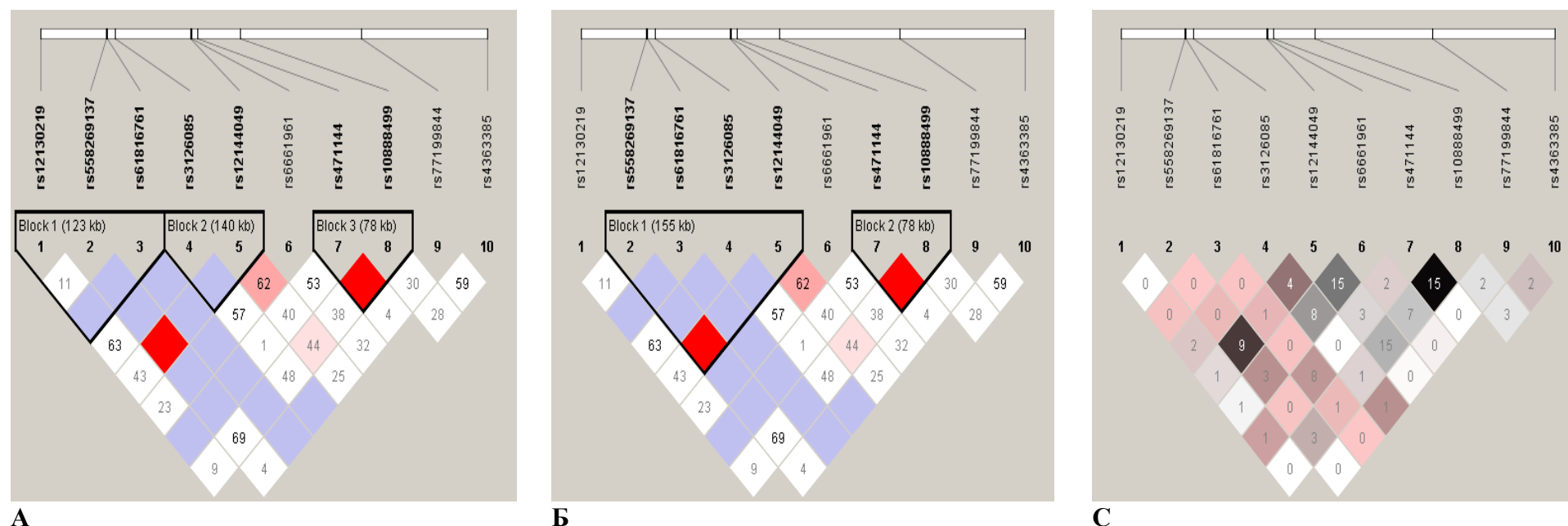


Рис. 2. Структура неравновесия по сцеплению между исследуемыми полиморфными локусами гена *FLG* у мужчин, больных хронической истинной экземой. На рисунках А (использовался алгоритм «Solid Spine») и Б (использовался алгоритм «Four gamete frequencies») в ячейках указаны значения коэффициента сцепления  $D'$  по Левонтину (при  $D' = 1$  ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ( $D' = 1$ ;  $\text{LOD} > 2$ ); розовый – значительное сцепление ( $D' < 1$ ;  $\text{LOD} > 2$ ); белый – слабое сцепление ( $D' < 1$ ;  $\text{LOD} < 2$ ). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки.

На рисунке С в ячейках указаны значения коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона.

Fig. 2. The linkage disequilibrium structure between the studied polymorphic loci of the *FLG* gene in men with chronic true eczema. In Figures A (the Solid Spine Algorithm was used) and Б (the Four Gamete Frequencies Algorithm was used), the values of the coefficient of adhesion  $D'$  on Levontin are indicated in the cells (with  $D' = 1$ , the cell is empty). The cell color reflects the adhesion between polymorphisms: red – strong adhesion ( $D' = 1$ ;  $\text{LOD} > 2$ ); pink – significant grip ( $D' < 1$ ;  $\text{LOD} > 2$ ); white – weak adhesion ( $D' < 1$ ;  $\text{LOD} < 2$ ). Black lines mrk haplotype blocks.

Figure C shows the values of the Pearson correlation coefficient  $r^2$  in the cells.



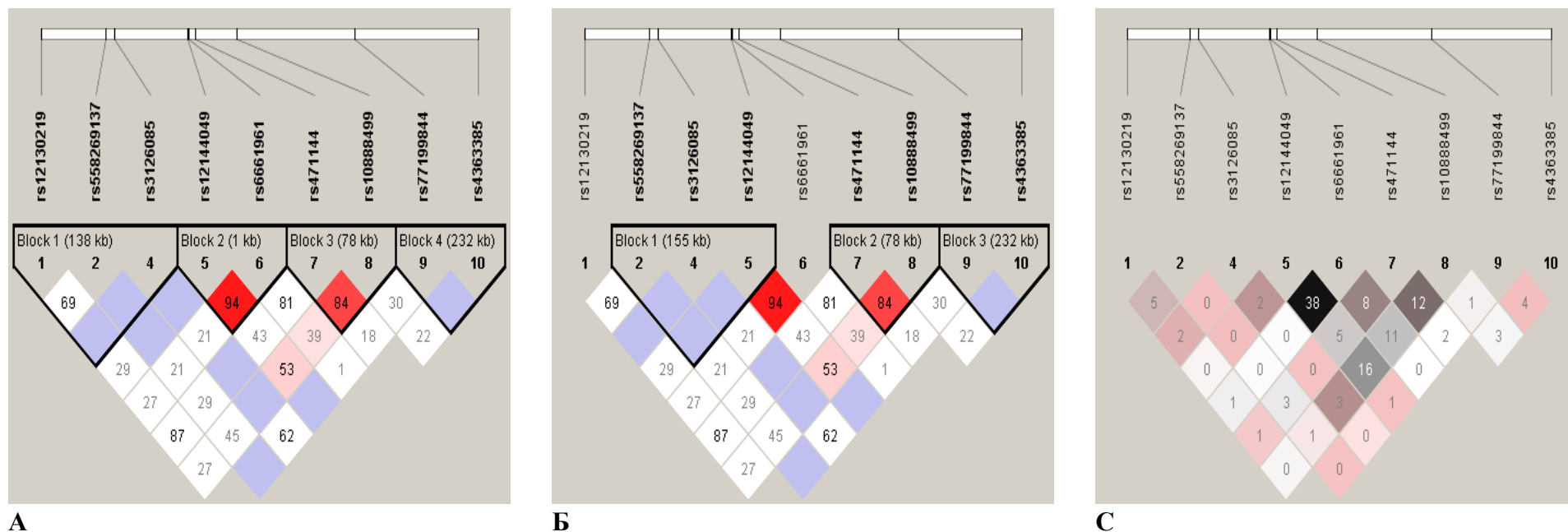


Рис. 3. Структура неравновесия по сцеплению между исследуемыми полиморфными локусами гена *FLG* у мужчин контрольной группы. На рисунках А (использовался алгоритм «Solid Spine») и Б (использовался алгоритм «Four gamete frequencies») в ячейках указаны значения коэффициента сцепления  $D'$  по Левонтину (при  $D' = 1$  ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ( $D' = 1$ ;  $LOD > 2$ ); розовый – значительное сцепление ( $D' < 1$ ;  $LOD > 2$ ); белый – слабое сцепление ( $D' < 1$ ;  $LOD < 2$ ). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки. На рисунке С в ячейках указаны значения коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона.

Fig. 3. The linkage disequilibrium structure between the studied polymorphic loci of the *FLG* gene in men of the control group. In Figures A (the Solid Spine Algorithm was used) and Б (the Four Gamete Frequencies Algorithm was used), the values of the coefficient of adhesion  $D'$  on Levontin are indicated in the cells (with  $D' = 1$ , the cell is empty). The cell color reflects the adhesion between polymorphisms: red – strong adhesion ( $D' = 1$ ;  $LOD > 2$ ); pink – significant grip ( $D' < 1$ ;  $LOD > 2$ ); white – weak adhesion ( $D' < 1$ ;  $LOD < 2$ ). Black lines mark haplotype blocks. Figure C shows the values of the Pearson correlation coefficient  $r^2$  in the cells

Таблица 2

**Частоты гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG* по шести гапблокам, выявленным в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля**

Table 2

**Haplotype frequencies of polymorphic loci of the *FLG* gene for six haploblocks identified in a pooled sample of men with chronic true eczema and control**

| Гапоблок | SNPs                                        | Гаплотип | Частота гаплотипа |                 | OR   | P     |
|----------|---------------------------------------------|----------|-------------------|-----------------|------|-------|
|          |                                             |          | Больные (n=113)   | Контроль (n=90) |      |       |
| H1       | rs3126085-rs12144049                        | GC       | 0,206             | 0,194           | 1,13 | 0,644 |
|          | rs3126085-rs12144049                        | AT       | 0,138             | 0,081           | 1,75 | 0,111 |
|          | rs3126085-rs12144049                        | GT       | 0,656             | 0,725           | 0,70 | 0,125 |
| H9       | rs471144-rs10888499                         | GC       | 0,048             | 0,064           | 0,75 | 0,512 |
|          | rs471144-rs10888499                         | TC       | 0,200             | 0,235           | 0,83 | 0,429 |
|          | rs471144-rs10888499                         | TA       | 0,752             | 0,701           | 1,31 | 0,227 |
| H10      | rs12144049-rs6661961                        | CT       | 0,163             | 0,185           | 0,89 | 0,674 |
|          | rs12144049-rs6661961                        | TT       | 0,224             | 0,176           | 1,34 | 0,295 |
|          | rs12144049-rs6661961                        | CA       | 0,042             | 0,011           | 7,83 | 0,064 |
|          | rs12144049-rs6661961                        | TA       | 0,571             | 0,628           | 0,78 | 0,253 |
| H11      | rs77199844-rs4363385                        | TT       | 0,013             | 0,008           | 2,21 | 0,590 |
|          | rs77199844-rs4363385                        | AT       | 0,397             | 0,397           | 1,01 | 0,968 |
|          | rs77199844-rs4363385                        | TC       | 0,064             | 0,051           | 1,34 | 0,546 |
|          | rs77199844-rs4363385                        | AC       | 0,526             | 0,544           | 0,92 | 0,699 |
| H3       | rs12130219-rs558269137-rs61816761           | GTG      | 0,012             | 0,021           | 0,46 | 0,398 |
|          | rs12130219-rs558269137-rs61816761           | ATG      | 0,011             | 0,009           | 1,42 | 0,764 |
|          | rs12130219-rs558269137-rs61816761           | GAG      | 0,264             | 0,201           | 1,45 | 0,136 |
|          | rs12130219-rs558269137-rs61816761           | AAG      | 0,713             | 0,769           | 0,72 | 0,167 |
| H5       | rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049 | TGGC     | 0,022             | 0,008           | 4,46 | 0,260 |
|          | rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049 | AGGC     | 0,178             | 0,191           | 0,95 | 0,859 |
|          | rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049 | AGAT     | 0,141             | 0,077           | 1,92 | 0,063 |
|          | rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049 | TGGT     | 0,001             | 0,023           | 0,01 | 0,157 |
|          | rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049 | AGGT     | 0,658             | 0,701           | 0,77 | 0,268 |

Примечание: результаты получены методом логистической регрессии с учетом коррекции на ковариату; OR – отношение шансов; P – уровень значимости.

Note: the results were obtained by the method of logistic regression taking into account the correction for covariat; OR – odds ratio; P – level of significance.

С помощью алгоритмов «Solid Spine» и «Four gamete frequencies» со значением коэффициента сцепления  $D' > 0,8$  определены гапоблоки по исследуемым полиморфным локусам. Как в целом в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля, так и отдельно в группах больных и мужчин контроля установлено 6 гапоблоков: H1 включает полиморфные локусы rs3126085, rs12144049, H3 – rs12130219, rs558269137, rs61816761, H5 – rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049, H9 – rs471144, rs10888499, H10 – rs12144049, rs6661961, H11 – rs77199844, rs4363385. Следует отметить, что выявляемый у мужчин гапоблок, включающий rs558269137, rs3126085, rs12144049 является составной частью гапоблока H5 (rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049), так как при построении гапоблоков с помощью программы Haploview полиморфный локус rs61816761 не вошел в его состав в связи с тем, что у мужчин группы контроля отсутствует редкий аллель А (есть только референсный аллель G). Значимых ассоциаций гаплотипов в рамках шести рассматриваемых гапоблоков с возникновением хронической истинной экземы у мужчин (таблица 2) выявлено не было.

Анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG*, находящихся в неравновесии по сцеплению, показал значимую ассоциацию с развитием заболевания гаплотипа GG rs61816761-rs3126085 ( $OR=0,47$ ,  $p=0,035$ ,  $p_{perm}=0,045$ ). Следует подчеркнуть, что данный гаплотип является протективным фактором при развитии хронической истинной экземы у мужчин ( $OR=0,47$ ).

Итак, в настоящей работе выявлена ассоциация гаплотипа GG полиморфизма rs61816761-rs3126085 гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин Центрального Черноземья России. Согласно данным литературы, ген, кодирующий филаггрин локализован на коротком плече хромосомы 1 (1q21) в

области комплекса эпидермальной дифференцировки, который участвует в формировании рогового слоя кожи, выполняющего барьерную функцию. Ген *FLG* состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Экзон 1 (15 bp) является некодирующим, экзон 2 (159 bp) кодирует 46 аминокислот, которые включают начальный сайт трансляции и домен кальций связывающего белка. Экзон 3, один из крупнейших в геноме человека ( $\approx 12,7$  kb), кодирует 10 почти идентичных 972-bp-длинных tandemных филаггриновых повторов [16].

Филаггрин играет ключевую роль в формировании барьера кожи, он участвует в поддержании уровня гидратации в эпидермисе, регуляции pH кожи, антибактериальной защите и устойчивости кожи к ультрафиолетовому излучению [7, 17, 18]. Согласно литературным данным, недостаток филаггрина лежит как в основе патогенеза различных кожных болезней (экзема, аллергический контактный дерматит, вульгарный ихтиоз), а также связан с формированием не кожных заболеваний (сахарный диабет, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта) [19, 20].

Полиморфизм rs61816761 гена *FLG* (согласно полученных нами данных этот локус в составе гаплотипа с rs3126085 связан с развитием хронической истинной экземы у мужчин) относится к группе мутаций в гене *FLG*, связанных с потерей функции филаггрина (loss-of-function variants) [20]. Установлено, что мутации, приводящие к потере функции 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.) [20].

Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в которых показана связь полиморфизма rs61816761 гена *FLG* с развитием экземы [21], астмы [22], аллергических заболеваний (экзема, астма, сенная лихорадка) [23].

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что гаплотип GG полиморфных локусов rs61816761-rs3126085 гена *FLG* вовлечен в развитие хронической истинной экземы у мужчин Центрального Черноземья России.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016.
2. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Medical Science Monitor*. 2019;25:4353-4361. DOI: 10.12659/MSM.916525
3. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>
4. Kim JE, Kim JS, Cho DH, et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(8):1234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>
5. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorová M, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Scientific Reports*. 2017;7(1):774. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00670-2>
6. Tanjung C, Rzehak P, Mansyur M, et al. Study protocol to investigate the environmental and genetic aetiology of atopic dermatitis: the Indonesian Prospective Study of Atopic Dermatitis in Infants (ISADI). *BMJ Open*. 2017;7(3):e012475. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475>
7. Margolis DJ, Mitra N, Gochbauer H, et al. Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans [published correction appears in *J Invest Dermatol*. 2018 Sep;138(9):2084-2085]. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(7):1501-1506. DOI: 10.1016/j.jid.2018.01.029
8. 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
9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2016;12:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>
10. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nature Communications*. 2015;6:8804. DOI: 10.1038/ncomms9804
11. Гималова ГФ, Карунас АС, Федорова ЮЮ, и др. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации atopического дерматита в Республике Башкортостан. *Медицинская генетика*. 2016;15(4):25-28. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>
12. 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>
13. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус



rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

14. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

15. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

16. Eaaswarkhanth M, Xu D, Flanagan C, et al. Atopic Dermatitis Susceptibility Variants in Filaggrin Hitchhike Hornerin Selective Sweep. *Genome Biology and Evolution*. 2016;8(10):3240-3255. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evw242>

17. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Science Translational Medicine*. 2016;8(325):325ra18. DOI: [10.1126/scitranslmed.aad6833](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad6833)

18. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(3):293-300. DOI: [10.1001/jamadermatol.2017.5440](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5440)

19. Ziyab AH, Ewart S, Lockett GA, et al. Expression of the filaggrin gene in umbilical cord blood predicts eczema risk in infancy: A birth cohort study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47(9):1185-1192. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12956>

20. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia Medica*. 2019;29(2):020501. DOI: [10.11613/BM.2019.020501](https://doi.org/10.11613/BM.2019.020501)

21. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):65-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>

22. Zhu Z, Zhu X, Liu CL, et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *European Respiratory Journal*.

2019;54(6):1901507. DOI: [10.1183/13993003.01507-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01507-2019)

23. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nature Genetics*. 2017;49(12):1752-1757. DOI: [http://dx.doi.org/10.1038/ng.3985](https://doi.org/10.1038/ng.3985)

## 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. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Medical Science Monitor*. 2019;25:4353-4361. DOI: [10.12659/MSM.916525](https://doi.org/10.12659/MSM.916525)

3. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>

4. Kim JE, Kim JS, Cho DH, et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(8):1234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>

5. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorová M, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Scientific Reports*. 2017;7(1):774. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00670-2>

6. Tanjung C, Rzehak P, Mansyur M, et al. Study protocol to investigate the environmental and genetic aetiology of atopic dermatitis: the Indonesian Prospective Study of Atopic Dermatitis in Infants (ISADI). *BMJ Open*. 2017;7(3):e012475. DOI: [http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475)

7. Margolis DJ, Mitra N, Gochnauer H, et al. Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans [published correction appears in *J Invest Dermatol*. 2018 Sep;138(9):2084-2085]. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(7):1501-1506. DOI: [10.1016/j.jid.2018.01.029](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.029)

8. 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

9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2016;12:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>

10. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschemdorf F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nature Communications*. 2015;6:8804. DOI: 10.1038/ncomms9804

11. 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>

12. 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>

13. 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. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: 10.18565 / aig.2019.2.98-104

14. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

15. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

16. Eaaswarkhanth M, Xu D, Flanagan C, et al. Atopic Dermatitis Susceptibility Variants in Filaggrin Hitchhike Hornerin Selective Sweep. *Genome Biology and Evolution*. 2016;8(10):3240-3255. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evw242>

17. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Science Translational Medicine*. 2016;8(325):325ra18. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad6833

18. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(3):293-300. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5440

19. Ziyab AH, Ewart S, Lockett GA, et al. Expression of the filaggrin gene in umbilical cord blood predicts eczema risk in infancy: A birth cohort study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47(9):1185-1192. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12956>

20. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia Medica*. 2019;29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501

21. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):65-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>

22. Zhu Z, Zhu X, Liu CL, et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *European Respiratory Journal*. 2019;54(6):1901507. DOI: 10.1183/13993003.01507-2019

23. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nature Genetics*. 2017;49(12):1752-1757. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3985>

Статья поступила в редакцию 07.02.2020 г.  
Поступила после доработки 07.05.2020 г.  
Принята к печати 26.05.2020 г.

Received 7 February 2020

Revised 7 May 2020

Accepted 26 May 2020

#### Информация об авторе

**Татьяна Михайловна Беляева**, врач-дерматовенеролог ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер», E-mail: [tb201446@yandex.ru](mailto:tb201446@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-2026-4359.

#### Information about the author

**Tatyana M. Belyaeva**, Dermatovenerologist of the Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, E-mail: [tb201446@yandex.ru](mailto:tb201446@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-2026-4359.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3

УДК 575:616-053.2

# Молекулярное кариотипирование хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при идиопатических формах умственной отсталости и эпилепсии<sup>1</sup>

И.А. Демидова<sup>1,2</sup> , С.Г. Ворсанова<sup>1,2</sup> ,  
О.С. Куринная<sup>1,2</sup> , К.С. Васин<sup>1,2</sup> ,  
В.Ю. Воинова<sup>1,2</sup> , М.А. Зеленова<sup>1,2</sup> , А.Д. Колотий<sup>1,2</sup> ,  
В.С. Кравец<sup>1,2</sup> , М.А. Булатникова<sup>3</sup> , М.И. Яблонская<sup>1</sup> ,  
В.О. Шаронин<sup>2</sup> , Ю.Б. Юров<sup>1,2</sup> , И.Ю. Юров<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Талдомская ул., д. 2, г. Москва, 125412, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Покровский банк стволовых клеток», Большой пр. В.О., д. 85, г. Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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)

## Резюме

**Актуальность:** В этиологии недифференцированных форм умственной отсталости и эпилепсии значимую роль играют генетические факторы. С интенсивным внедрением современных технологий в клиническую практику стало возможным выявлять геномные перестройки с недоступным ранее разрешением. Несмотря на прогресс в изучении генетических причин умственной отсталости, для определения патогенетических механизмов таких этиологически гетеро-

<sup>1</sup> Информация, представленная в этой статье, была частично доложена на конференции: "Медицинская геномика: междисциплинарные аспекты" (Санкт-Петербург, 26-29 марта 2019г), посвященной памяти заслуженного деятеля наук, профессора Ю.Б.Юрова.

генных состояний, как её недифференцированные формы с эпилепсией, требуется применение биоинформатических методов для корректной интерпретации результатов полногеномного анализа. **Цель исследования:** Определение геномных (хромосомных) вариаций, включая CNVs, и их возможных клинических последствий у детей с недифференцированной умственной отсталостью и эпилепсией. **Материалы и методы:** Цитогенетическими и молекулярными технологиями исследованы клетки крови и образцы ДНК у 294 детей с недифференцированной умственной отсталостью и эпилепсией с ВПР и/или МАР. Использовали молекулярное кариотипирование или SNParray и оригинальную биоинформатическую технологию, позволяющую моделировать последствия геномных аномалий. **Результаты:** Обследовано 294 ребёнка с геномными аномалиями и различными клиническими проявлениями. В 20,8% случаев помимо идиопатической умственной отсталости, ВПР и/или МАР, наблюдалась эпилепсия. У этих детей обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 8% случаев. При молекулярном кариотипировании выявлено 192 аномалии генома с патогенным или вероятно патогенным эффектом и 23 участка сегментной потери гетерозиготности (унипарентальная дисомия) в 25% случаев. При этом сочетанные аномалии генома наблюдались в 87%. Геномные аномалии встречались по всем хромосомам, кроме 20 и 21. Среди 192 геномных аномалий выявлены делеции, дупликации, трипликации и мозаичные геномные нарушения, как правило, совместно с регулярными перестройками. При применении оригинального биоинформатического анализа, используя приоритизацию генов, определено более 800 генов; из повторяющихся генов выявлены: *FMR1* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X; *DAZ2* [OMIM:400026] и *DAZ3* [OMIM:400027], ассоциированные с умственной отсталостью и аутизмом; *BTRC* [OMIM:603482], вовлеченный в сигнальный путь циркадного ритма, связанного с эпилептическими проявлениями; реже – *AFF2* (*FMR2*) [OMIM:300806], *SLC1A1* [OMIM:133550], *SCN2A* [OMIM:182390], *SCN3A* [OMIM:182391], *GABRB3* [OMIM:137192], *NECAP1* [OMIM:615833], *SHANK3* [OMIM:606230]. Вариативность полученных результатов не позволяет провести корректные корреляции геномных нарушений и недифференцированной умственной отсталости с эпилепсией. Однако данные проделанной работы показывают, что следует накапливать результаты полногеномных исследований для определения геномного участка или даже генов, связанных с данной патологией. **Заключение:** Полученные данные и проведенный анализ указывают на целесообразность продолжения исследований, направленных на поиск молекулярных механизмов недифференцированной умственной отсталости и эпилепсии.

**Ключевые слова:** недифференцированная умственная отсталость с эпилепсией; молекулярное кариотипирование; вариации числа копий последовательностей ДНК (CNVs); биоинформатическая технология

**Для цитирования:** Демидова ИА, Ворсанова СГ, Куринная ОС, и др. Молекулярное кариотипирование хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при идиопатических формах умственной отсталости и эпилепсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):172-197. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3



# Molecular karyotyping of chromosomal anomalies and copy number variations (CNVs) in idiopathic forms of intellectual disability and epilepsy

Irina A. Demidova<sup>1,2</sup> , Svetlana G. Vorsanova<sup>1,2</sup> , Oksana S. Kurinnaia<sup>1,2</sup> ,  
Kirill S. Vasin<sup>1,2</sup> , Victoria Y. Voinova<sup>1,2</sup> , Maria A. Zelenova<sup>1,2</sup> ,  
Alexey D. Kolotii<sup>1,2</sup> , Victor S. Kravets<sup>1,2</sup> ,  
Marina A. Bulatnikova<sup>3</sup> , Maria I. Yablonskaya<sup>1</sup> , Vasilii O. Sharonin<sup>2</sup> ,  
Yuri B. Yurov<sup>1,2</sup> , Ivan Y. Iourov<sup>1,2,4</sup> 

<sup>1</sup> Pirogov Russian National University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>2</sup> Mental Health Research Center,

34 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> Pokrovsky Stem Cells Bank,

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

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,

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

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

## Abstract

**Background:** Genetic factors play an important role in the etiology of idiopathic intellectual disability and epilepsy. The intensive introduction of molecular cytogenetic technologies in medical practice has made it possible to reveal genomic rearrangements at a previously unachievable level of resolution. However, in spite of profound progress in learning genetic causes of intellectual disability, it is necessary to use bioinformatic (interpretational) technologies for correct interpretation of the personal data during the examination of a genome. **The aim of the study:** To determine genomic (chromosomal) variations, including CNVs, and their possible clinical consequences in children with idiopathic intellectual disability and epilepsy. **Materials and methods:** We examined blood cells and DNA samples of 294 children with idiopathic intellectual disability and epilepsy, congenital malformations and/or microanomalies. We used methods of high-resolution molecular karyotyping (SNP array), and an original bioinformatic technology for modeling consequences of genomic pathologies. **Results:** We examined 294 children with genomic anomalies and different phenotypic manifestations. In 20.8% of cases they had epilepsy, besides idiopathic intellectual disability, congenital malformations and/or microanomalies. Cytogenetic studies of these children revealed structural and numerical anomalies of chromosomes in 8% of cases. Molecular karyotyping revealed 192 genome anomalies with pathogenic or possibly pathogenic effect in 61 children and 23 regions of segmental loss of heterozygosity (segmental uniparental disomy) in 25% of cases. Combined genome anomalies were found in 87% of cases. Genomic anomalies were revealed in all chromosomes, except chromosomes 20 and 21. Among 192 genome anomalies

we found deletions, duplications, triplications and mosaic genome aberrations, usually in combination with regular rearrangements. Using original bioinformatic analysis with gene prioritization, we defined more than 800 genes; recurrently affected genes were *FMR1* [OMIM:309550] (this gene is associated with fragile X mental retardation), *DAZ2* [OMIM:400026], *DAZ3* [OMIM:400027] (both are associated with intellectual disability and autism), *BTRC* [OMIM:603482] (the gene is involved in signal pathway of circadian rhythm, associated with epileptic manifestations); less frequently – *AFF2* (*FMR2*) [OMIM:300806], *SLC1A1* [OMIM:133550], *SCN2A* [OMIM:182390], *SCN3A* [OMIM:182391], *GABRB3* [OMIM:137192], *NECAP1* [OMIM:615833], *SHANK3* [OMIM:606230]. The variability of obtained data hinders exact phenotypic correlations of genomic disbalances and idiopathic intellectual disability with epilepsy. Nevertheless, the results of the studies show a need to accumulate whole-genome data for definition of genome sites or even genes, associated with this pathology. **Conclusion:** Our data and analysis highlight the applicability of the approach for identification of molecular mechanisms of idiopathic intellectual disability and epilepsy.

**Keywords:** idiopathic intellectual disability and epilepsy; molecular karyotyping; copy number variations of DNA sequences (CNVs); bioinformatic technology

**For citation:** Demidova IA, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Molecular karyotyping of chromosomal anomalies and copy number variations (CNVs) in idiopathic forms of intellectual disability and epilepsy. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):172-197. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3

**Введение.** Умственная отсталость относится к одной из самых распространенных групп заболеваний, связанных с нарушениями функционирования головного мозга. Распространенность умственной отсталости в разных странах составляет от 1 до 3% в популяции [1, 2, 3]. Этиология устанавливается приблизительно у 35% умственно отсталых детей. Остальные случаи – это идиопатические (недифференцированные) формы. Недифференцированные формы умственной отсталости часто встречаются с эпилепсией [1-4].

Эпилепсия, как известно, это нарушение церебрального характера, связанное с повторяющимися стереотипными припадками, как правило, возникающими без явных провоцирующих факторов вследствие аномальных синхронных вспышек возбуждения нейронов коры головного мозга. Эта хроническая патология головного мозга с периодически повторяющимися судорогами или их эквивалентами встречается у детей с частотой 1,5-5% [2, 5]. Заболевание различно по своему течению: от доброкачественных до тяжёлых «злокачественных» состоя-

ний, включая формы с умственной отсталостью, которые могут сопровождаться регрессом в психическом развитии при различной степени инвалидизации. По данным литературы до 35% умственно отсталых детей страдают повышенной эпилептической готовностью [2, 4].

В этиологии и патогенезе недифференцированных форм умственной отсталости и эпилепсии значимую роль играют генетические факторы. Эти факторы ассоциированы с незрелостью головного мозга и с генетически обусловленной нестабильностью мембран нейронов. Они могут быть связаны с наследственными дефектами обмена, митохондриальными нарушениями, геномными (хромосомными) аномалиями и синдромами, в том числе микроделеционными/микродупликационными, а также с такими наследственными заболеваниями, как туберозный склероз и нейрофиброматоз. Среди геномных нарушений известны «крупные» хромосомные аномалии, вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV) и эпигеномные вариации (однородительское происхождение отдельных участков гомологичных хромо-

сом) [1, 6, 7]. Геномные аномалии можно обнаружить с помощью таких методов, как стандартное и молекулярное кариотипирование. Метод стандартного кариотипирования позволяет обнаружить хромосомные аномалии размером 5-8 млн пн и более, тогда как молекулярное кариотипирование является более чувствительным методом и позволяет обнаружить геномные перестройки размером 1000 пн и менее. Согласно данным литературы, в исследованиях, проведенных с помощью метода молекулярного кариотипирования, в группах детей с недифференцированной умственной отсталостью, аутизмом, ВПР и/или MAP у 25% из них обнаружены «крупные» хромосомные (геномные) аномалии размером от 500 тысяч пн, а у более чем половины детей аномалии генома от менее 1 до 500 тысяч пн, ассоциированные с психическими нарушениями [8, 9]. В группе детей с идиопатической эпилепсией геномные аномалии размером от 13 тысяч до 16 млн пн, которые могли быть связаны с судорогами, встречались в 8,9% случаев [5]. Использование современных методов исследования генома, а именно, высоко разрешающего молекулярного кариотипирования (полногеномное сканирование изменений числа копий последовательностей ДНК—CNV) даёт информацию о размере и координатах выявленных нарушений, позволяет успешно идентифицировать гены, затронутые геномными изменениями, а также определять молекулярные и клеточные процессы, экзогенная коррекция которых рассматривается, как одна из наиболее многообещающих форм научно обоснованной терапии. При этом, несмотря на значительный прогресс в изучении генетических причин различных форм генетически обусловленных болезней, для определения патогенетических механизмов таких этиологически гетерогенных состояний, как умственная отсталость с эпилепсией, требуется применение сложной биоин-

форматической (интерпретационной) технологии *insilico* для более детальной и корректной интерпретации полученных индивидуальных данных по исследованию генома [7, 10, 11, 12]. В данной статье представлены результаты цитогенетического, молекулярно-цитогенетического, включая биоинформатическую технологию, и клинического исследований детей с недифференцированной формой умственной отсталости и эпилепсии.

**Цель исследования.** Целью исследования явилось определение геномных вариаций, в том числе хромосомных аномалий и вариации числа копий последовательностей ДНК (CNVs), а также возможных клинических последствий CNVs у детей с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели с помощью цитогенетических и молекулярно-цитогенетических технологий были исследованы клетки лимфоцитов периферической крови и образцы ДНК у 294 детей с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией, ВПР и/или MAP. Исследования проводились с помощью методов классического цитогенетического кариотипирования и высоко разрешающего молекулярного кариотипирования (полногеномное сканирование изменений числа копий последовательностей ДНК или SNP-arrays применением микроматриц/чипов Affymetrix Cytoscan HD) и оригинальной биоинформатической технологии, позволяющей моделировать последствия геномной патологии [1, 10]. Оригинальная биоинформатическая технология подробно описана в предыдущих публикациях наших лабораторий [11, 12, 13]. Использованные в работе биоинформатические ресурсы и базы данных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Список использованных электронных ресурсов

Table 1

Electronic resources used for the bioinformatics analysis

| Сокращённое название баз данных | Полное название баз данных                                                                                                                                      | Электронная ссылка на ресурс                                                                                                                                            |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BioGPS                          | Genomics Institute of the Novartis Research Foundation/ База данных экспрессии генов института геномных научных исследований фонда Новартис                     | <a href="http://biogps.org/#goto=welcome">http://biogps.org/#goto=welcome</a>                                                                                           |
| DGV                             | Database of Genomic Variants – catalogue of structural variation in the human genome/База данных геномных вариаций каталог структурных вариаций генома человека | <a href="http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home">http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home</a>                                                                                           |
| GenAtlas                        | GenAtlas Universite Paris Descartes/ База данных экспрессии генов университета Парижа                                                                           | <a href="http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/">http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/</a>                                                                         |
| KEGG                            | Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes/Киотская энциклопедия генов и геномов                                                                                   | <a href="http://www.genome.jp/kegg/">http://www.genome.jp/kegg/</a>                                                                                                     |
| NCBI                            | The National Center for Biotechnology Information biosystems/ Национальный центр биотехнологической информации биологических системах                           | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/biosystems/docs/biosystems_about.html">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/biosystems/docs/biosystems_about.html</a> |
| OMIM                            | Online Mendelian Inheritance in Man/ Электронный ресурс, каталог наследственных болезней человека                                                               | <a href="https://www.omim.org/">https://www.omim.org/</a>                                                                                                               |
| REACTOME                        | Reactome Pathway Database/ Реактом: база данных геномных сетей                                                                                                  | <a href="http://www.reactome.org/">http://www.reactome.org/</a>                                                                                                         |

■ Дети с идиопатической умственной отсталостью, ВПР и/или МАР с эпилепсией и геномными аномалиями (20,8%).

■ Дети с идиопатической умственной отсталостью, ВПР и/или МАР и геномными аномалиями (79,2%).

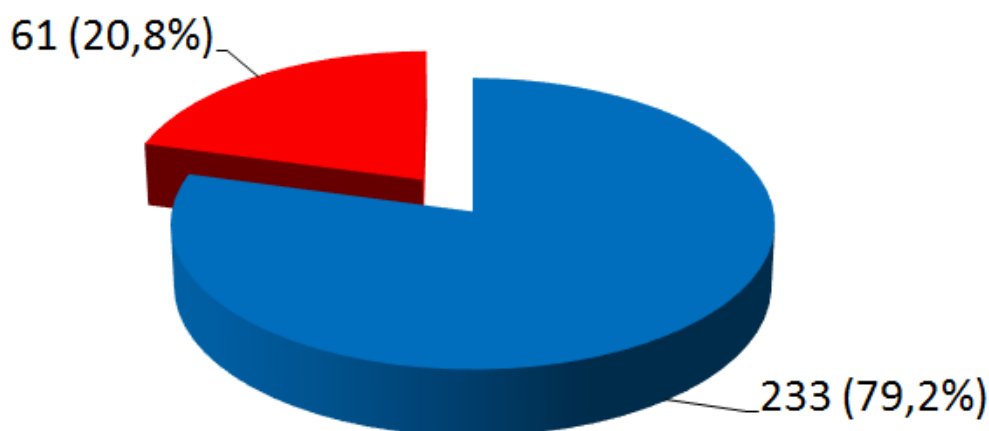


Рис. 1. Частота встречаемости эпилепсии у детей с недифференцированными формами умственной отсталости, ВПР и/или МАР (n = 294)

Fig. 1. The frequency of occurrence of epilepsy in children with undifferentiated forms of mental retardation, congenital malformations and/or microanomalies of development (n = 294)



Результаты геномных и клинических исследований детей с недифференцированными формами умственной отсталости,

эпилепсией, ВПР и/или МАР, представлены в таблице 2.

Таблица 2 (начало)

**Результаты цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и клинических исследований детей с недифференцированной формой умственной отсталости и эпилепсией**

Beginning of Table 2

**The results of molecular-cytogenetic, cytogenetic, and clinical studies of children with an undifferentiated form of mental retardation and epilepsy**

| №  | Возраст | Показания к исследованию                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследования (молекулярное кариотипирование или arrayCGH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 2       | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1. | 8л 2м   | ЗППР, эпилептическая активность, на МРТ – субарахноидальная киста правой лобной доли, расширение боковых желудочков мозга, аутистическое поведение, моторная алалия, эхолалия, стереотипии; МАР: глубоко расположенные глаза, гипотелоризм глазных щелей, седловидный нос, синдактилия II-III пальцев стоп, сандалевидная щель; уплощение стенок в/печеночных протоков и почечных сосудов, нейродермит, пищевая аллергия. | 46,XX<br>arrXp22.13(18,532,484-18,560,082)x3,<br>Xq27.3(147,012,658-<br>147,029,959)x3,Xq28(147,566,921-<br>147,587,191)x3,1q42.13(227,163,332-<br>227,212,366)x1,3p25.3(8,802,045-<br>8,866,782)x3,9q34.3(137,683,640-<br>137,736,199)x1,9q34.3(139,907,010-<br>140,044,401)x1,11p15.5(1,958,677-<br>2,023,057)x1,16p13.3(2,124,776-<br>2,237,833)x1,16p13.3(7,649,583-<br>7,682,605)x3,16p13.3(7,731,756-<br>7,748,804)x1,19p13.3(1,365,449-<br>1,442,712)x1 |
| 2. | 3г      | ГЗПМР, ЗППР, эпилепсия; микроцефалия; МАР: низкий рост волос, аномальная форма ушных раковин.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 46,XY,хромосомная нестабильность<br>arr 22q13.2(41,533,652-41,533,822)×4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 3. | 2г 2м   | ГЗППР, эпилепсия, гипоплазия задних отделов мозолистого тела червя мозжечка, церебральная генерализированная атрофия I-ой степени, высокий рост, деформация грудной клетки, пятна «кофе с молоком», пиелозектазия левой почки.                                                                                                                                                                                            | 46,XX,15cenh+<br>arr5q22.2(112,398,767-<br>112,399,851)×1,7p12.3 (45,739,901-<br>45,748,520)×1,17p13.3(525-<br>2,819,869)×3,19p13.3(260,911-414,817)×1                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4. | 13л     | ЗППР, резистентная эпилепсия; МАР: «мыс вдовы», монголоидный разрез глазных щелей; дефект межпредсердной перегородки, увеличение объема почек.                                                                                                                                                                                                                                                                            | 46,XY,9p1qh,21ps+,хромосомная нестабильность<br>arr Yq11.223(23,652,304-<br>24,204,704)×2,<br>Yq11.223q11.23(24,985,598-<br>28,423,925)×2,2q22.1(138,760,524-<br>138,765,826)×4,13q12.12(25,029,491-<br>25,044,923)×1,13q33.3(108,937,949-<br>108,952,468)×1,19q13.2(41,352,625-<br>41,376,006)×1                                                                                                                                                              |

Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.  | 5л    | Умственная отсталость, эпилепсия, аутистическое поведение, микроцефалия, высокий рост, астеническое телосложение; МАР: гипотелоризм глубоко расположенных глазных щелей.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 46,XX<br>arr 5q13.3(73,986,326-74,012,315)×3,<br>11p13 (32,416,874-<br>32,430,847)×1,14q24.1(68,248,916-<br>68,251,171)×1<br>arr 11p15.5p15.4(2,755,236-<br>4,115,541)×2hmr                    |
| 6.  | 3г 7м | ГЗПРР, эпилепсия; МАР: высокий скошенный лоб, капиллярная ангиома в области лба, гипоплазия надбровных дуг, гипертелоризм глазных щелей, эпикант, деформированные ушные раковины со складчатыми завитками, нос с широким корнем и кончиком, узкая верхняя губа, опущенные углы рта, готическое небо, короткая шея, широкая грудная клетка, диастаз прямых мышц живота, гипоплазия ногтей на пальцах стоп; ВПР: аномалия в структуре верхних дыхательных путей; врождённый стридор, дефект межпредсердной перегородки, аномалия развития мочевыводящей системы, косолапость. | 46,XY<br>arr 2q37.1(231,042,221-231,047,461)×1,<br>12q24.13(112,841,387-112,857,760)×1,<br>15q21.3(53,945,214-53,960,678)×1,<br>19q13.33(51,292,951-51,345,568)×1                              |
| 7.  | 8л    | ЗПРР, эпилепсия, аутизм, регресс приобретённых навыков с 1,5 лет, участок фокальной дисплазии коры головного мозга, высокий рост, избыток массы тела: ожирение по женскому типу; МАР: сглаженный рисунок ладонных борозд, конические пальцы, сандалевидная щель.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 46,XY<br>arr 7q11.21(66,258,553-66,279,304)×1,<br>12p13.31(7,444,434-<br>7,861,469)×3,15q26.3(101,023,553-<br>101,032,155)×1                                                                   |
| 8.  | 10л   | ЗПРР, ЗФР, эпилептическая активность, аутистическое поведение, киста гипопиза; МАР: антимонголоидный разрез глазных щелей, экзофтальм, маленькая нижняя челюсть, низкий рост волос на затылке, поперечные ладонные борозды, клинодактилия мизинцев, пигментное пятно на грудной клетке, фимоз, водянка яичка, латерально развернутый мизинец стопы; гипоплазия щитовидной железы, дополнительная хорда в сердце, повышенная подвижность почек.                                                                                                                              | 46,XYqh+, хромосомная нестабильность<br>arrYq11.23(27,031,178-27,224,389)×0,<br>10q24.32(103,285,899-103,323,347)×3,<br>12p12.1(25,337,224-25,348,918)×1,<br>16p13.12(13,293,988-13,298,355)×1 |
| 9.  | 1г    | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, нистагм, дополнительная хорда левого желудочка, рахит.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 46,XX<br>arr 11p15.4(10,614,910-10,617,144)×1                                                                                                                                                  |
| 10. | 4г    | ЗПРР, эпилепсия, признаки билиарной дисфункции; МАР: гипертелоризм глазных щелей, врождённое помутнение роговицы правого глаза, анизометропия, косоглазие, широкое переносье, низкорасположенные ушные раковины, ушные придатки слева; удлинённый интервал QT; увеличение подвижности, объёма и изменение паренхимы почек, стенок собирательной системы.                                                                                                                                                                                                                    | 47,XX,+mar, 13pss<br>arr 8q24.3(144,698,920-144,718,976)×1,<br>17p11.2q11.1(17,105,443-<br>25,597,113)×2~3, 17p11.2(16,654,287-<br>17,094,621)×3, 19q13.41(52,271,308-<br>52,620,593)×3        |
| 11. | 9л    | ЗПРР, эпилептическая активность, аутичное поведение, аутоагрессия, гипотелоризм глазных щелей, ожирение, гипергаммониемия, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 46,XY,1qh-<br>arr 6p11.2(57,337,712-58,058,665)×1                                                                                                                                              |

Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12. | 8л    | ЗПРР, эпилепсия, аутизм, микроцефалия; МАР: эпикант, диспластичные ушные раковины, короткая шея, Х-образная деформация коленных суставов, сандалевидная щель, короткие пальцы стопы, шалевидная мошонка, крипторхизм справа.                                                                                                 | 46,XY,хромосомная нестабильность<br>arr 7q21.11(80,295,207-80,298,173)×4,<br>10q24.1(99,070,595-99,127,385)×3                                                                                                                    |
| 13. | 2г 7м | ГЗПМР, эпилептическая активность, микроцефалия, брахицефалия, частичная атрофия зрительных нервов; МАР: диспластичные ушные раковины, короткая шея, поперечная ладонная борозда, бочкообразная грудная клетка, спастический тетрапарез, микрогенитализм.                                                                     | 46,XY<br>arrXp11.23(47,499,796-47,503,593)×0,<br>6q25.3(160,162,305-160,169,866)×1,<br>17q21.31(44,061,855-44,074,823)×1<br>arr 7q32.1q32.2(128,846,468-129,935,875)×2hmr                                                        |
| 14. | 4г    | ЗПРР, задержка роста, эпилепсия; МАР: низкий рост волос на лбу, гипотелоризм глазных щелей, эпикант, низкорасположенные ушные раковины, длинный фильтр, короткая шея, гипертрихоз, арахнодактилия, синдактилия II и III пальцев стоп, плоско-вальгусные стопы; аномалии органов мочевой системы, двусторонняя паховая грыжа. | 46,XY<br>arr 1p31.3(67,724,996-67,726,516)×4,<br>15q15.3(43,888,261-43,976,406)×1                                                                                                                                                |
| 15. | 5л 7м | ЗПРР, эпилептическая активность; оттопыренные ушные раковины, открытое овальное окно, ротация почек; гипотония, гипомимия.                                                                                                                                                                                                   | 46,XYqh+,9phqh<br>arr 8p23.3(1,702,342-1,733,040)×3<br>arr 10q21.1q21.3(60,753,991-69,896,336)×2hmr                                                                                                                              |
| 16. | 14л   | ЗПРР, эпилепсия, макроцефалия, аномалия сосудов головного мозга, расстройство аутистического спектра; МАР: маленькие ушные раковины, аномальный приросший завиток, синдактилия II-III пальцев стоп; ожирение.                                                                                                                | 46,XX<br>arr 1p31.1(70,881,147-70,894,658)×1,14q21.3(50,357,542-50,386,980)×1                                                                                                                                                    |
| 17. | 6л    | ЗПРР, эпилептическая активность, аутизм, арахноидальная киста; МАР: оттопыренные ушные раковины, длинный фильтр, широкая шея, пальцы в виде трезубца на стопах.                                                                                                                                                              | 46,XY<br>arr Yq11.23(27,040,717-27,226,208)×0,5q13.2(73,157,914-73,163,165)×1, 12q13.12(51,098,563-51,109,448)×1                                                                                                                 |
| 18. | 7л    | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, врожденный порок сердца: открытый аортальный проток.                                                                                                                                                                                                                                                  | 46,XX,1phqh,16qh-<br>arr3p14.1(67,577,725-67,587,930)×1,8p21.2(27,392,625-27,394,352)×1,8q21.13(80,575,053-80,577,150)×4, 9q21.31(82,221,460-82,236,566)×4, 9q33.2(123,222,190-123,224,981)×4, 12q13.13(52,845,923-52,864,240)×1 |
| 19. | 5л 7м | ЗПРР, эпилепсия; МАР: треугольное лицо, косоглазие, большие оттопыренные ушные раковины, патология прикуса, воронкообразная грудная клетка.                                                                                                                                                                                  | 46,XY,9qh+<br>arrXq12(66,785,170-66,789,218)×2,7q31.1(110,704,701-110,842,032)×1<br>arr 15q15.1q21.1(42,308,931-45,805,113)×2hmr                                                                                                 |
| 20. | 8л    | ЗПМР, ЗПРР, фокальная эпилепсия, тетрапарез, нисходящая атрофия зрительных нервов,                                                                                                                                                                                                                                           | 46,XY,16qh-<br>arr Xq28(148,688,792-148,738,715)×2,                                                                                                                                                                              |

Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2       | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4                                                                                                                                                    |
|-----|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         | косоглазие, миопия средней степени с астигматизмом, остеопороз, дизметаболическая нефропатия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2q24.3q31.1(165,863,520-171,179,152)×1, 8p23.3(1,702,571-1,727,091)×3                                                                                |
| 21. | 1г      | ГЗПМР, ЗПРР, фокальная эпилепсия, тетрапарез, частичная атрофия зрительных нервов, спастическая дистрофия по типу гипотрофии 1-2 степени, долихоколония с частичной кишечной непроходимостью.                                                                                                                                                                                                | 46,XY<br>arrYp11.23(27,012,095-27,420,219)×0, 19q13.41(51,694,197-51,748,745)×3                                                                      |
| 22. | 10л     | ГЗПРР, ЗПМР, задержка роста, генерализованная эпилепсия, микроцефалия, гидроцефалия, поражение зрительных проводящих путей, миопия высокой степени с астигматизмом, косоглазие, деформация грудной клетки, дисфункция синусового узла, хорд митрального клапана, уменьшение объема правой почки, груднопоясничный сколиоз II-й степени, вальгусная деформация стоп, железодефицитная анемия. | 46,XY<br>arr 10q25.2(114,842,874-114,851,159)×4, 11p13(33,746,094-33,756,192)×4, 16q23.1(75,275,963-75,279,905)×1, 19p13.12(16,172,881-16,184,054)×3 |
| 23. | 2г 10м  | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, аутистическое поведение; МАР: широкие лицо и переносье, эпикант, оттопыренные ушные раковины, микрогения, коническая форма губ, тремы, бруксизм, дисплазия тазобедренных суставов.                                                                                                                                                                                    | 46,XX,1ph+++<br>arr 6q26(161,015,252-161,033,270)×3,7p21.1(18,149,462-18,277,508)×3                                                                  |
| 24. | 2г 6м   | ЗПМР, ГЗПРР, эпилептическая активность, проявление признаков аутизма, атаксия, двигательные стереотипии, дизартрия; МАР: косоглазие, готическое небо, множественный кариес, низкорасположенные деформированные ушные раковины, плоско-вальгусная деформация стоп; нарушение осанки, врожденный порок сердца.                                                                                 | 46,XY<br>arrXp22.13(18,662,737-18,663,883)×2, Xp22.13(18,703,978-18,714,596)×2, Xq21.1(76,771,017-76,782,288)×2                                      |
| 25. | 6л      | ЗПРР, эпилептическая активность с 3-х месяцев, микроцефалия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 46,XX<br>arr 9q34.13(135,156,771-135,172,330)×1                                                                                                      |
| 26. | 2г 11м. | ЗПРР, эпилепсия, неустойчивая походка; МАР: широкое уплощенное лицо, расщелина нёба, короткие пальцы стоп, сандалевидная щель, синдактилия II-III пальцев стоп; порок сердца.                                                                                                                                                                                                                | 46,XX,add(3)(p26),1qh+,21ps+<br>arr3p26.3(61,891-1,181,754)×1, 3p26.3p24.3(1,181,877-16,607,545)×3, 11q22.3(104,755,440-104,759,781)×1               |
| 27. | 2г      | ЗПРР, высокое физическое развитие, эпилепсия, микроцефалия; МАР: монголоидный разрез глазных щелей, большие низкорасположенные ушные раковины, «карпий рот», короткая шея, левосторонняя кривошея, пальцы в форматризубца, гипертелоризм сосков, небольшие кисти и стопы, плоско-вальгусная деформация стоп; открытое овальное окно, дисфункция хорд митрального клапана, острый вульвит.    | 46,XX,9phqh,9phqh<br>arr10p15.3(468,132-482,157)×4, 10q24.32(103,185,264-103,197,327)×4, 13q14.11(43,544,251-43,726,452)×3                           |
| 28. | 4г      | ЗПМР, эпилепсия с миоклоническими приступами, пирамидная недостаточность, длинный фильтр, дистрофия ногтей.                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 46,XX<br>arrXq23(110,993,436-110,999,923)×1, 3q29(195,770,589-195,777,103)×4,17q21.1(38,238,690-38,247,385)×1                                        |



Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2     | 3                                                                                                                                                                                                                                               | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29. | 6л    | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия, вен-трикуломегалия на МРТ; МАР: птоз, эпикант, широкие переносье и кончик носа, преаурику-лярные выросты, брахидактилия на стопах, де-формация больших пальцев; нарушение ходь-бы, атаксия.                | 46,XX<br>arrXq26.2q26.3(132,970,953-136,344,541)×2~3,15q21.3(57,671,495-57,734,650)×1                                                                                                                                                                                                               |
| 30. | 5л    | ЗПРР, эпилепсия; МАР: монголоидный разрез глазных щелей, эпикант, широкая переносица, плоские надрёберные дуги, поперечная бороз-да, эпителиальный копчиковый ход; врождён-ный порок сердца, целиакия.                                          | 46,XX,der(11)?add(11)(p13)<br>ins(11) (p13q21q23.3)<br>arr2q21.1(130,817,325-130,917,151)×1,<br>17p13.2(3,505,567-3,557,452)×1,<br>17q21.31(43,622,196-44,212,416)×1                                                                                                                                |
| 31. | 4г    | ЗПРР, эпилепсия; МАР: эпикант, косоглазие, маленькая нижняя челюсть.                                                                                                                                                                            | 46,XY<br>arrXp22.31(6,449,752-6,598,469)×2,Xp22.31(7,518,881-8,135,644)×2,3p14.2(60,332,829-60,566,492)×1,10p12.31(21,073,462-21,074,724)×4                                                                                                                                                         |
| 32. | 9м    | ЗПРР, высокое физическое развитие, эпилепти-ческая активность, гипоплазия мозолистого те-ла на МРТ; капиллярная гемангиома, «подуш-ки» на тыльной поверхности кистей.                                                                           | 46,XY,16qh-,22ps+<br>arr 2q31.1(174,065,715-174,089,261)×1,<br>17p13.2(5,289,579-5,303,975)×1                                                                                                                                                                                                       |
| 33. | 5л    | ЗПРР, эпилепсия с комплексными парциальны-ми приступами, миопатический синдром; косо-глазие, астигматизм, амблиопия средней степе-ни левого глаза, киста шеи, гепатоспленомега-лия, дисфункция билиарного тракта.                               | 46,XX,1phqh,9phqh<br>arr 1p22.1(93,316,410-93,322,765)×1,<br>3p26.3 (2,275,039-2,285,975)×3,7p13(44,083,215-44,093,143)×3,7q21.2(92,351,041-92,355,225)×1,9q34.12(133,705,999-133,713,641)×3,10q24.2(99,962,272-100,011,410)×3,12q24.31(122,258,735-122,406,804)×1,18q21.2(48,571,103-48,579,791)×3 |
| 34. | 6л 6м | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия; МАР: гипертелоризм глазных щелей, сглаженный фильтр, гемангио-мы, низкорасположенные ушные раковины, широкий межзубный промежуток, гипоплазия нижней челюсти, маленькие стопы, III палец стопы под остальными.           | 46,XY,15pss<br>arr 2q32.1(183,052,055-183,058,644)×1,<br>16q23.3(82,964,786-83,090,227)×1,18q12.1(29,638,596-29,677,371)×3<br>arr 3p25.3p14.3(11,245,751-54,514,087)×2hmr                                                                                                                           |
| 35. | 5л 6м | ЗПМР, эпилепсия; МАР: тонкие редкие волосы, узкое лицо, гипотелоризм глазных щелей, уве-личение средней части лица, ретрогнатия, дис-пластичные ушные раковины, мелкие дистро-фичные зубы, брахидактилия, тонкие ногти, кифоз в грудном отделе. | 46,XX,del(6)(q22.?2q23.?3)<br>arr6q22.1q23.2(117,898,555-131,656,086)×1                                                                                                                                                                                                                             |

Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4                                                                                                                                                                       |
|-----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36. | 8л    | ЗПРР, эпилепсия; МАР: антимонголоидный разрез глазных щелей, низко расположенные диспластичные ушные раковины, конусовидные тонкие пальцы; воронкообразная деформация грудной клетки, водянка яичка, паховая                                                                                                                                                                         | 46,XY<br>arr1p21.3(94,958,377-95,000,738)×3,<br>3q23(142,106,620-142,222,791)×1,<br>11q13.1(63,643,710-63,964,054)×3,<br>16q24.3(89,869,394-89,913,583)×1,              |
| 37. |       | грыжа, плоскостопие; вялая осанка, дисфункция синусового узла, удвоение чашечно-лоханочной системы справа, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.                                                                                                                                                                                                                                 | 19q12q13.11(29,373,242-34,341,260)×1~2                                                                                                                                  |
| 38. | 4г    | ЗПРР, эпилептическая активность; МАР: увеличенные ушные раковины, эпикант, эпителиальный копчиковый ход, водянка яичка.                                                                                                                                                                                                                                                              | 46,XY,9ph<br>arr Xq21.1(76,948,923-76,950,342)x0,<br>2p12(79,374,175-79,403,832)x3,3q26.33(179,300,152-179,304,572)x4                                                   |
| 39. | 1г 2м | ЗПМР, задержка темпов физического развития, эпилептическая активность, макроцефалия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 46,XX<br>arr 8p23.1(11,633,545-11,641,794)×1                                                                                                                            |
| 40. | 4г    | ЗПРР, эпилептическая активность, детский аутизм, перинатальная энцефалопатия, кардиопатия.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 46,XY,9qh+<br>arrXp11.4(38,256,887-38,263,437)×2,Xq27.3(147,011,701-147,016,383)×2,1p21.1(103,458,822-103,461,438)×1,16q23.2(81,263,390-81,290,631)×1                   |
| 41. | 1г 6м | ЗПМР, ГЗПРР, эпилепсия, микроцефалия; МАР: низкий рост волос на лбу, правая глазная щель меньше левой, тонкие ноздри, короткая шея, отеочность кистей стоп, арахнодактилия, гипоплазия IV пальцев стоп; врождённый порок сердца, выраженное отставание костного возраста.                                                                                                            | 46,XX<br>arr 17p13.2p12(4,105,058-11,737,149)×2~3,<br>17p13.2p13.1(6,289,567-7,158,485)×4,<br>17p13.1(7,172,807-7,637,091)×3<br>arr 17p13.3p13.2(18,900-6,295,959)×2hmr |
| 42. | 4г 6м | ЗПРР, эпилептическая активность, краниофациальные микроаномалии, умеренная микрокrania, гримаса улыбки, тремор, нарушение координации движений при ходьбе.                                                                                                                                                                                                                           | 46,XX<br>arr 1p13.2(113,466,925-113,472,512)×1,<br>12p12.2(20,863,497-20,870,265)×1<br>arr 7q21.3(92,991,369-94,032,285)×2hmr                                           |
| 43. | 8л 6м | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, аномалии поведения, синдром дефицита внимания и гиперактивности.                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 46,XY,хромосомная нестабильность<br>arr 4q34.3(178,294,730-179,406,932)×3,<br>22q11.1q11.22(16,888,899-23,410,418)×2~3,22q11.21(18,979,345-21,465,659)×3                |
| 44. | 6м    | ЗПМР, эпилепсия, микроцефалия, пахигирия; МАР: высокий рост волос на висках, аркообразные брови, экзофтальм, широкая уплощённая переносица, развернутые вперед ноздри, крупные ушные мочки с наличием складок, удлинённый фильтр с тонкой верхней губой, макроглоссия, микрогения, широкая грудная клетка, множественные соски, непропорционально длинные пальцы кистей; омфалоцеле. | 46,XY<br>arr 11q22.3(103,191,406-103,201,420)×1                                                                                                                         |

Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4                                                                                                                                                                        |
|-----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45. | 4г 6м | ЗПМР, ЗПРР, эпилептическая активность, гидроцефалия, истончение мозолистого тела; МАР: брахицефалия, большой язык, низкорасположенные ушные раковины, конусовидные пальцы, небольшие кисти и стопы; утолщение межжелудочковой перегородки, увеличение печени и утолщение паренхимы почек, киста в правой почке.                                       | 46,XX<br>arrXq27.3(147,014,625-147,020,537)×3,<br>17p11.2(19,189,123-19,318,214)×3<br>arr6q25.3q26(160,271,391-<br>161,334,562)×2hmr                                     |
| 46. | 6л    | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия; множественные МАР.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 46,XX<br>arr 15q22.2(62,946,541-62,957,097)×1,<br>15q26.3(100,559,988-100,813,840)×3                                                                                     |
| 47. | 2г 6м | ГЗПМР, эпилептическая активность, выраженная мышечная гипотония, маленькие кисти и стопы, мелкие черты лица, низкое гармоничное физическое развитие.                                                                                                                                                                                                  | 46,XY,9pqh<br>arr 7q22.1(101,896,751-101,910,500)×1,<br>12p13.31(7,974,128-<br>8,134,669)×3,17q21.1(38,360,616-<br>38,393,985)×1                                         |
| 48. | 5л    | ЗПМ и физического развития, эпилепсия, гидроцефалия, микроцефалия; МАР: выступающий срединный шов на лбу, удлинённая форма лица, помутнение роговицы, готическое небо, длинные пальцы, эпителиальный копчиковый ход; недостаточность митрального клапана, деформация скелета, нефрокальциноз.                                                         | 46,XY<br>arr 8q12.2(61,771,786-61,785,244)×1,<br>9p24.3p24.2(203,861-2,593,900)×2~3,<br>9p24.3(203,861-823,845)×3<br>arr 7q21.3(94,054,193-95,457,160)×2hmr              |
| 49. | 4г    | ЗПМР, эпилепсия; МАР: узкое удлинённое лицо, тонкий нос, гипоплазия крыльев носа, сглаженный выступающий фильтр, поперечная складка на обеих ладонях, III палец стоп расположен под остальными; дефект межжелудочковой перегородки, гипоспадия.                                                                                                       | 46,XY<br>arr 9p24.3p23(203,861-10,069,331)x1,<br>11q12.1(58,389,586-58,669,421)x3                                                                                        |
| 50. | 7л    | ГЗПМР, эпилепсия, спастический тетрапарез, частичная атрофия зрительного нерва; косоглазие, открытое овальное окно, дисфункция билиарного тракта, спленомегалия, лейкодистрофия с гипомиелинизацией, уменьшение объёма правой почки.                                                                                                                  | 46,XY,1qh-<br>arr Xp21.1(32,358,540-32,361,984)×0,<br>9p23(9,925,017-<br>9,943,289)×1,10q26.3(133,764,903-<br>133,784,311)×4                                             |
| 51. | 6л    | ЗПРР, эпилепсия, аутистическое поведение, гиперметропия, косоглазие, укорочение правой ноги, вальгусная установка коленных суставов, плоско-вальгусные стопы; ВПР: пролапс митрального клапана, дисфункция билиарного тракта и желчного пузыря, спленомегалия, аномалии органов мочевой системы: полное удвоение правой почки; избыточная масса тела. | 46,XX<br>arr 8q12.1(56,790,370-56,803,701)×1,<br>12p13.31(7,884,534-8,334,884)×3,<br>22q11.1q11.23(16,888,899-<br>23,535,339)×2~3, 22q11.21(18,916,842-<br>21,465,659)×3 |
| 52. | 6л    | ЗПР и физического развития, эпилепсия, аутистическое поведение, микроцефалия; МАР: высокий рост волос на лбу, широкие брови, короткие глазные щели, эпикант, широкая переносица, вздёрнутый нос, деформация ушных раковин – «ухо сатира», два язычка, широкий                                                                                         | 46,XX<br>arr Xq27.3(147,020,297-<br>147,029,749)×3, 7p22.3p21.2(43,360-<br>13,844,135)×3, 13q33.3q34(107,589,260-<br>115,107,733)×1                                      |

Таблица 2 (продолжение)  
Continuation of Table 2

| 1   | 2      | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        | рот, морщинистая кожа на ладонях, вальгусная установка нижних конечностей, плоско-вальгусные стопы; ВПС: открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки; сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника.                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| 53. | 3г     | ЗПМР, ЗПРР, эпилептическая активность, микроцефалия; МАР: эпикант, оттопыренные ушные раковины, широкая переносица.                                                                                                                                                                                                                     | 46,XX<br>arr 4q21.21(79,314,480-79,325,619)×4,<br>7q32.3(131,239,532-131,244,778)×1                                                                                                             |
| 54. | 2г     | ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия; МАР: плоское лицо, высокий лоб, гипотелоризм, аркообразное небо, короткая шея; шаткая походка.                                                                                                                                                                                                           | 46,XY,del(15)(q11.2q1?3), хромосомная нестабильность<br>arr 4q13.3(74,851,231-74,860,844)×1,<br>15q11.2q13.1(23,290,862-28,561,671)×1                                                           |
| 55. | 2г     | ЗПРР, эпилептическая активность; МАР: уплощённые черты лица, эпикант, антимонолоидный разрез глазных щелей, низко расположенные ушные раковины, седловидный нос, вывернутые ноздри, полные щеки, широкий фильтр, арковидное небо, короткая шея, гипертелоризм сосков, конусовидные фаланги пальцев верхних и нижних конечностей.        | 46,XY<br>arr Yq11.23(27,014,284-27,431,088)×0,<br>11p12(43,353,826-43,356,962)×4,<br>15q21.1(49,071,232-49,091,043)×1                                                                           |
| 56. | 2г 11м | ЗПМР, ЗПРР, эпилептическая активность, микроцефалия, вальгусная установка коленных суставов, плоско-вальгусные стопы; миопатический синдром, дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального клапана, добавочная верхняя полая вена, спленомегалия, дисфункция билиарного тракта на фоне аномалии формы желчного пузыря. | 46,XY<br>arr Xp11.23(49,043,379-49,048,989)×2,<br>5q33.1(151,777,900-151,788,225)×1<br>arr (1p36.31p36.21(6,230,148-12,921,110),<br>15q12(25,839,499-27,110,902))×2hmz                          |
| 57. | 4м     | ЗПМР, ЗПРР, задержка физического развития, эпилептическая энцефалопатия, гипоплазия мозолистого тела; МАР: удлинённая форма черепа, маленькие кисти и стопы, двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.                                                                                                                                      | 46,XYqh,13ph-<br>arr 22q13.33(51,103,691-51,121,147)×3                                                                                                                                          |
| 58. | 3г     | ЗПРР, судороги, аутизм, высокорослость, ожирение; МАР: длинные ресницы, поперечная складка подбородка, гипертелоризм сосков, лейконихии.                                                                                                                                                                                                | 46,XY<br>arr 8p21.3(22,005,702-22,019,897)×1,10q25.1(106,057,452-106,061,254)×1<br>arr 12q21.31(85,232,075-89,341,500)×2hmz                                                                     |
| 59. | 1г 2м  | ЗПМР, фокальная эпилепсия, брахицефалия, расширение ликворных пространств.                                                                                                                                                                                                                                                              | 46,XX<br>arr Xq22.1(99,903,976-99,906,086)×3,1p36.32(2,579,327-3,202,884)×3,4q31.3(151,668,145-152,071,599)×3,16p11.2(29,567,295-30,178,406)×1<br>arr 7q32.1q32.3(129,136,682-130,667,121)×2hmz |



Таблица 2 (окончание)  
End of Table 2

| 1   | 2  | 3                                                                                                                                                                                           | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60. | 5л | ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия, уменьшение всех структур мозжечка, центральный тетрапарез, атаксия, дизартрия.                                                                         | 46,XX<br>arrXp22.3p22.2(5,646,311-9,654,941)×2~3, Xp11.22(50,342,537-54,684,198)×2~3, Xq12q13.1(67,370,273-70,785,795)×2~3, Xq26.2q27.1(132,594,088-139,777,698)×2~3, Xq27.3(147,020,286-147,028,536)×3, Xq27.3q28(147,086,834-149,806,389)×2~3, 4q21.22(83,917,452-83,944,060)×1<br>arr2p23.2p22.3(29,286,669-36,113,679), 5p12p11(42,987,843-46,383,335), 7p22.1p21.1(6,166,946-16,754,538), 11q13.4q14.1(70,439,838-80,885,622), 12p13.2p12.2(10,233,651-20,858,285), 12q21.2q23.1(76,466,702-96,441,795), 16p11.2p11.1(31,554,868-35,220,544), 17q22q23.2(56,012,009-59,392,064)×2hmr |
| 61. | 3г | ГЗПРР, задержка роста, эпилепсия, аутистические черты поведения, остеопороз, пролапс трикуспидального клапана с регургитацией, билиарная дисфункция, гепатоспленомегалия, увеличение почек. | 46,XY, 14pss, хромосомная нестабильность<br>arr 15q15.1(42,211,270-42,222,390)×1<br>arr7q21.3(93,404,812-94,565,122)×2hmr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 62. | 4г | ЗПМР, ЗПР и физического развития, эпилепсия; МАР: широкий и выступающий вперед лоб, укороченные и миндалевидные глазные щели, микрогения, диспластичное телосложение.                       | 46,XX<br>arrXq27.3(147,020,741-147,062,687)×3, Xq28(147,555,570-147,603,990)×3, Xq28(153,358,030-153,368,387)×1, 2q24.3(167, 139,434-167,171,203)×1, 3p26.2(3,191,479-3,192,069)×1, 5p13.2(37,004,348-37,038,206)×3, 11q22.3(108,139,134-108,140,533)×1, 11q22.3(108,140,627-108,153,794)×3, 11q22.3(108,217,662-108,225,531)×1, 15q11.2(23,867,592-23,902,619)×1, 16q24.3(89,885,529-90,009,063)×3, 17p13.3(2,564,675-2,578,079)×3, 19p13.11(19,299,930-19,346,473)×3<br>arr15q11.2(24,382,442-25,575,671)×2hmr                                                                          |

При цитогенетическом исследовании 61 ребенка с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией численные и структурные аномалии хромосом были выявлены у 5-ти (8%) пациентов: «дополнительная» маркерная хромосома –47,XX,+mar,13pss (случай

№10 в таблице 2); «дополнительный» материал на хромосоме 3 –кариотип 46,XX,add(3)(p26),1qh+,21ps+ (случай №26); перестроенная хромосома 11 в виде инсерции с инверсией предположительно «дополнительного» материала – 46,XX,der(11)?add(11)(p13)ins(11)(p13q21q

23.3) (случай №30); делеция длинного плеча хромосомы 6 – 46,XX,del(6)(q22.2q23.73) (случай №35); делеция длинного плеча хромосомы 15 – 46,XY,del(15)(q11.2q17.3) (случай №53). Кроме того, у 7 пациентов (11%) была выявлена хромосомная нестабильность (№2, №4, №8, №12, №42, №53, №60), а в 21 случае (34%) – хромосомные варианты (изменения в гетерохроматиновых районах хромосом) (№3, №4, №8, №10, №11, №15, №18-20, №23, №26, №27, №32-34, №37, №39, №46, №49, №56, №60). Причем, у одного ребёнка хромосомная аномалия сочеталась с хромосомной нестабильностью (№53) и у двух – с хромосомными вариантами (№10, №26). У 3х детей хромосомная нестабильность была в сочетании с хромосомными вариантами (№4, №8, №60). В остальных случаях (56%) был выявлен нормальный кариотип.

После проведения молекулярного кариотипирования у 61 ребёнка было выявлено 192 аномалии генома с патогенным или вероятно патогенным эффектом на основании сравнения баз данных DGV, BioGPS, GenAtlas, KEGG и собственной базы данных лаборатории: у 20 детей (33%) – крупные аномалии (от 500 тысяч пн и более), у 29 детей (47%) – вариации числа копий последовательности ДНК (CNV), у 12 – инtragenные перестройки (20%). Кроме того, выявлено 23 участка сегментной потери гетерозиготности (уни-парентальная дисомия) у 15 (25%) детей. При этом сочетанные аномалии генома наблюдались у 53 (87%) детей, а у 8 (13%) детей было выявлено по 1 аномалии генома. Среди CNV были обнаружены дупликации, делеции, мозаичные дупликации и делеции, трипликации.

Наиболее часто встречались аномалии генома, затрагивающие хромосому X. Так, обнаружено 30 из 192 (15,6%) геномных аномалий хромосомы X с патогенным или вероятно патогенным эффектом у 17 детей (28%) из 61 ребёнка с недифференцированной формой умственной отсталости и эпилепсией. Среди геномных аномалий выявлены делеции, регулярные и мо-

заичные дупликации, трипликации. По хромосоме Y обнаружено 6 (3,1%) делеций и дупликаций у 5 детей (8%).

По хромосомам 1 и 2 обнаружено по 8 (4,2%) геномных аномалий в каждой из этих хромосом у 8 детей (13%). Среди них были делеции, дупликации и трипликации. Аномалии хромосомы 3 встречались у 10 детей (16%), включая делеции, дупликации и трипликации, выявлено 10 (5,2%) геномных аномалий.

В хромосомах 4 и 5 обнаружено по 5 (2,6%) геномных аномалий в каждой из этих хромосом у 5 детей (8%), среди них делеции, дупликации и трипликации по хромосоме 4, а по хромосоме 5 только делеции и дупликации.

По хромосоме 6 – 4 (2,1%) аномалий были обнаружены у 4 детей (6%), среди них три делеции и одна дупликация; по хромосоме 7 – 10 (5,2%) геномных аномалий у 10 детей (16%), среди них делеции, дупликации и трипликации; по хромосоме 8 – 10 (5,2%) аномалий у 8 (13%) детей, среди них делеции, дупликации и трипликации; по хромосоме 9 – 10 (5,2%) геномных аномалий у 7 (11%) детей, среди них делеции, регулярные и мозаичные дупликации и трипликации; по хромосоме 10 – 9 (4,7%) аномалий у 8 (13%) детей, среди них одна делеция, дупликации и трипликации; по хромосоме 11 – 11 (5,7%) геномных аномалий у 10 (16%) детей, среди них делеции, дупликации и трипликации; по хромосоме 12 – 8 (4,2%) аномалий у 8 (13%) детей, среди них делеции и дупликации.

По хромосоме 13 обнаружены 4 (2,1%) аномалии генома у 4 (7%) детей, среди них три делеции и одна трипликация; по хромосоме 14 наблюдались две делеции (1%) у двух детей (3%); по хромосоме 15 выявлено 10 (5,2%) геномных аномалий у 9 (14%) детей, среди них делеции и дупликации.

По хромосоме 16 обнаружено 10 (5,2%) аномалий генома у 8 (13%) детей, среди них делеции и дупликации; по хромосоме 17 – 15 (8%) аномалий генома у 12 (20%) детей, среди них делеции, регу-

лярные и мозаичные дупликации, трипликация; по хромосоме 18 выявлены 2 (1%) дупликации у 2 (3%) детей.

По хромосоме 19 выявлено 9 (4,7%) аномалий у 9 (15%) детей, среди них делеции и дупликации. По хромосомам 20 и 21 геномных аномалий обнаружено не было. По хромосоме 22 наблюдалось 6 (3%) геномных аномалий у 4 (7%) детей, среди них регулярные и мозаичные дупликации.

Анализируя геномные аномалии, следует отметить, что наиболее часто они обнаружены в хромосоме X – в 15,6% и аутосомах 17 и 11, в 7,8% и 5,7%, соответственно. Меньше всего геномных аномалий выявлено по хромосомам 14 и 18 (по 1%). Как уже говорилось выше, по хромосомам 20 и 21 геномных аномалий обнаружено не было.

Следует отметить, что в представленной группе из 61 ребенка с недиффе-

ренцированной формой умственной отсталости и эпилепсией среди 192 геномных аномалий было выявлено 97 делеций, что составило 50,5%, 71 дупликация (37%), 15 трипликаций (7,8%) и 9 (4,7%) мозаичных геномных нарушений, как правило, совместно с регулярными перестройками. В группе исследуемых детей мозаицизм выявлен по хромосомам 9,17,22 и X. Чаще всего мозаицизм обнаружен в хромосоме X (5 из 9 случаев), по хромосоме 22 – в двух случаях. Следует отметить, что с разработкой современных геномных технологий проблема мозаицизма интенсивно развивается многими лабораториями мира [14, 15, 16].

Примечательно, что в 9 (15%) случаях у детей были выявлены хромосомные (микроделеционные и микродупликационные) синдромы (рис. 2).



Рис. 2. Частота микроделеционных/микродупликационных синдромов среди детей с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией (n=61)

Fig. 2. The frequency of microdeletion/microduplication syndromes among children with undifferentiated forms of mental retardation and epilepsy (n = 61)

Выявленные микроделеционные и микродупликационные синдромы не были идентифицированы при клинико-генетическом обследовании. Возможно, это связано с наличием других различных

сочетанных аномалий генома (CNVs), а не только с нарушениями в критических локусах, ассоциированных с конкретным синдромом (№10, №13, №20, №30, №42, №44, №50, №53, №61). Следует отметить,

что даже при наиболее часто встречающихся микроделеционных/микродупликационных синдромах, затрагивающих соответствующие области генома, вклад отдельных генов с другой локализацией в формирование патологических фенотипических проявлений изучается крайне редко, и может быть различен в связи с определёнными повреждениями других участков генома. Среди обнаруженных синдромов были микроделеции в участке 2q24.3, синдромы Ангельмана (15q11.2-q13), Кулена-Де Вриза (17q21.31) – по 2 случая, а также микродупликации – синдром Поттки-Лапски (17p11.2p13.3) и велокардиофациальный синдром (22q11.2) – по 2 случая. Причем, в одном случае наблюдалось сочетание синдрома микроделеции 2q24.3 с синдромом Ангельмана.

Известно, что использование биоинформатических методов является необходимым при интерпретации полученных с помощью молекулярного кариотипирования данных для определения молекулярных механизмов заболеваний. Одним из биоинформатических подходов к идентификации патогенности геномных перестроек и ассоциации вариабельности последовательности ДНК (CNV) с определёнными фенотипическими признаками, является приоритизация генов-кандидатов [10-13]. Поскольку функциональные характеристики генов являются относительно постоянными параметрами, совокупность выявленных данных относительно изменений числа их копий может быть использована для оценки последствий генных и хромосомных (геномных) мутаций у детей с недифференцированными формами умственной отсталости, ВПП и/или МАР и эпилепсией (эпилептической активностью) и, возможно, в дальнейшем позволит осуществить прогнозирование и коррекцию клинических проявлений у ребёнка.

В исследуемой группе из 61 ребёнка при применении оригинального биоинформатического анализа с использованием электронных ресурсов DGV, BioGPS, GenAtlas, KEGG, OMIM и собственной базы данных лаборатории выявлено большое

число генов (более 800), среди которых из повторяющихся генов были следующие: чаще всего наблюдался ген *FMR1* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X, при которой часто выявляют эпилепсию (эпилептическую активность); затем гены *DAZ2* [OMIM:400026], *DAZ3* [OMIM:400027] в участке [Yq11.223Yq11.23](#) (4 делеции и 2 дупликации), при этом данные делеции затронули locus, расположенный в критическом участке хромосомы Y, потери которого ассоциируют с умственной отсталостью и аутизмом [7], делеции и дупликации в данном locus также ассоциированы с мужским бесплодием (азооспермией и/или олигоспермией) [17, 18]. Обнаружен также ген *BTRC*, связанный с передачей сигналов (бета-трансдуцированный белок) [OMIM:603482], в участке 10q24.32. Этот ген вовлечен в 7 геномных сетей (базы данных KEGG), один из них – сигнальный путь циркадного ритма (circadian rhythm), который связан с эпилептическими проявлениями, поскольку ритмические паттерны в эпилептической активности и возникновении приступов ассоциированы с циркадными колебаниями в возбуждающем и тормозном равновесии. Так, было показано, что гены *BMAL1* и *CLOCK*, входящие в циркадный сигнальный путь, влияют на порог возбудимости нейронов головного мозга и возникновения судорог [19].

Среди повторяющихся генов были гены, ранее связанные как с умственной отсталостью, так и эпилепсией: ген *AFF2* (*FMR2*) [OMIM:300806] – в участке Xq28. Вариации числа копий последовательности ДНК данного гена ассоциированы с X-сцепленной умственной отсталостью *FRAXE* [OMIM:309548]. Ген *SLC1A1* [OMIM:133550] локализован в участке 9p24.2 и кодирует белок, который играет значимую роль в транспортировке глутамата через плазматические мембраны, а также ассоциирован с различными заболеваниями головного мозга, в том числе и с шизофренией [OMIM:615232]. Обнаруже-



ны также гены *SCN2A* [OMIM:182390] и *SCN3A* [OMIM:182391], локализованные в участке 2q24.3 и кодирующие один из белков натриевого канала; нарушения в данных генах ассоциированы с эпилептическими приступами [20]. Ген *NECAP1* [OMIM:615833] был выявлен в хромосомном участке 12p13.31, нарушения в этом гене ведет к ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии [21]; ген *GABRB3* [OMIM:137192], локализованный в участке 15q11.2q12 [OMIM:612269], ответственен также за раннюю инфантильную эпилептическую энцефалопатию. Ген *SHANK3* [OMIM:606230] локализован в участке 22q13.33: при этом, белок ассоциирован с рецепторами нейротрансмиттеров ионных каналов и с сигнальными путями, связанными с G-белком. Описываются случаи, когда мутации гена *SHANK3* вызывают нарушения развития и эпилепсию [22]. Причем, часто гены локализованы в одних и тех же участках с геномными аномалиями и расположены относительно «близко» друг от друга, как например ген *UBE3A* [OMIM:601623], ассоциированный с синдромом Ангельмана, и ген *GABRB3* [OMIM:137192], ассоциированный с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией, локализованы в участке 15q11.2q12 [OMIM:612269].

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что часто повторяющиеся гены (*FMR1*, *DAZ2* и *DAZ3*), обнаруженные в нашем исследовании, связаны с такими клиническими проявлениями, как умственная отсталость с аутистическими расстройствами, ВПР и/или МАР. Гены *DAZ2* и *DAZ3* локализованы в хромосоме Y и связаны также с азооспермией и олигоспермией. Следует отметить, что ген *BTRC* связан непосредственно с эпилептической активностью.

Таким образом, исходя из полученных результатов, вариабельность полученных клинических и молекулярно-цитогенетических данных не позволяет пока провести корректные сопоставления патологической значимости геномных нарушений в ассоциации с недифференци-

рованными формами умственной отсталости и эпилепсии. Тем не менее, подобные исследования следует продолжать с целью накопления материала по геномным перестройкам в каждом конкретном случае (персонифицированная геномика). Совместное использование методов, направленных на исследование индивидуальных и межклеточных вариаций генома в сочетании с оригинальным биоинформатическим анализом, определяет патогенетическое значение вариаций генома и основную причину многих фенотипических проявлений (таблица 2).

**Заключение.** Полученные нами данные обследования 61 ребенка с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией, ВПР и/или МАР выявили различные аномалии генома, в том числе вариации числа копий последовательности ДНК (CNVs), что позволило предположить роль этих геномных аномалий в клинических проявлениях (таблица 2). При цитогенетическом исследовании обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 8% случаев.

При молекулярном кариотипировании у 61 ребенка выявлено 192 аномалии генома с патогенным или вероятно патогенным эффектом. При этом сочетанные аномалии генома наблюдались в 87% случаев и только у 13% детей было выявлено по одной аномалии генома. Среди 192 геномных аномалий было выявлено в 50,5% делеции, 37% дупликации, 7,8% трипликации и 4,7% мозаичные геномные нарушения, как правило, совместно с регулярными перестройками. Геномные аномалии, обнаруженные в процессе исследования, встречались по всем хромосомам, кроме хромосом 20 и 21.

При применении оригинального биоинформатического анализа, используя приоритизацию генов, определено более 800 генов, среди них из повторяющихся генов были следующие: ген *FMR1* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X; затем гены *DAZ2* [OMIM:400026] и *DAZ3* [OMIM:400027].

Особо следует отметить выявленный ген *BTRC* [OMIM:603482], непосредственно связанный с эпилепсией. Реже выявлены гены *AFF2* (*FMR2*) [OMIM:300806], *SLC1A1* [OMIM:133550], *SCN2A* [OMIM:182390], *SCN3A* [OMIM:182391], *GABRB3* [OMIM:137192], *NECAP1* [OMIM:615833], *SHANK3* [OMIM:606230]. Вариабельность полученных данных и число обследованных детей не позволяют провести корректные корреляции патологической значимости геномных нарушений в плане недифференцированных форм умственной отсталости и эпилепсии. Однако результаты работы показывают, что подобные исследования следуют проводить с целью накопления результатов по полногеномному анализу при умственной отсталости и эпилепсии. Более того, предыдущие исследования генетических синдромов с различными формами эпилепсии (например, синдром Ретта), а также умственной отсталости и аутистических расстройств в сочетании с эпилептиформными проявлениями показали, что поиск молекулярных механизмов соответствующей патологии головного мозга имеет наибольший смысл именно в «полногеномном» контексте [23, 24, 25].

Накопление данных по генетическим исследованиям – совместное использование цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и углублённых биоинформатических технологий для идентификации индивидуальных и межклеточных вариаций генома с анализом клинических проявлений – позволит определить механизм заболевания в каждом отдельном случае (персонализированная геномика) и выявить возможные корреляции у детей с идиопатическими формами умственной отсталости и эпилепсией.

Следует отметить, что биоинформатические методы необходимы для интерпретации данных, полученных с помощью молекулярного кариотипирования, одним из подходов которого к идентификации патогенности геномных перестроек является приоритизация генов. Данные относи-

тельно изменений числа копий последовательности ДНК в дальнейшем можно использовать для оценки фенотипических последствий генных и хромосомных (геномных) мутаций у детей с идиопатическими формами умственной отсталости и эпилепсии. Полученные нами результаты и проведённый анализ может указывать на целесообразность и продолжение исследований, направленных на изучение недифференцированной умственной отсталости и эпилепсии.

### Информация о финансировании

*Работа была частично поддержана грантом РФФИ и CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) в рамках научного проекта № 18-515-34005, частично Госзаданием Минздрава России № АААА-А18-118051590122-7, а также частично Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6.*

### Financial support

*The research was partially supported by RFBR and CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) according to the research project No. 18-515-34005, partially it was supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment # АААА-А18-118051590122-7, and also by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment # АААА-А19-119040490101-6.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Ворсанова СГ, Юров ИЮ, Куринная ОС, и др. Недифференцированные формы умственной отсталости у детей: цитогенетические и молекулярно-цитогенетические аспекты. М.: Издательский дом академии естествознания; 2017.

2. Левченко ОА, Лавров АВ. Массовое параллельное секвенирование в молекулярно-генетической диагностике умственной отсталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):65-71. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812165>
3. Chelly J, Khelfaoui M, Francis F, et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. European Journal of Human Genetics. 2006;14(6):701-713. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201994>
4. Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. Intellectual and Developmental Disabilities. 2011;49(2):59-85. DOI: <https://doi.org/10.1352/1934-9556-49.2.59>
5. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. PLOS Genetics. 2010;6:e1000962. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000962>
6. Ворсанова СГ, Юров ЮБ, Демидова ИА, и др. Биомаркеры неонкологических болезней мозга, обусловленных хромосомной нестабильностью, у детей. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):8-18. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-2>
7. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinna OS, et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. Molecular Cytogenetics. 2012;5(1):46. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>
8. Юров ИЮ, Ворсанова СГ, Саприна ЕА, и др. Выявление генов-кандидатов аутизма, основанное на молекулярно-цитогенетическом и *in silico* анализах геномной организации хромосомных участков, вовлечённых в несбалансированные перестройки. Генетика. 2010; 46(10):1348-1351.
9. Schaefer GB, Starr L, Pickering D, et al. Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation. Journal of Child Neurology. 2010;25(12):1498-1503. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073810370479>
10. Юров ИЮ, Ворсанова СГ, Зеленова МА, и др. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. Фундаментальные исследования. 2015;2:4209-4214.
11. 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. Molecular Cytogenetics. 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
12. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. Current Bioinformatics. 2017;12(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>
13. Зеленова МА, Ворсанова СГ, Юров ЮБ, и др. Приоритизация процессов-кандидатов при умственной отсталости и аутизме на основе данных молекулярного картирования о вариациях числа копий последовательностей ДНК. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018;3:100-104. DOI: <https://appliedresearch.ru/ru/article/view?id=12157>
14. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. Current Bioinformatics. 2017;12(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>
15. Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, et al. Behavioral variability and somatic mosaicism: a cytogenomic hypothesis. Current Genomics. 2018;19(3):158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>
16. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY, et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. Journal of Medical Genetics. 2007;44:521-525. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049312>
17. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, et al. The AZF region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nature Genetics. 2001;29(3):279-286. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.20757>
18. Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. American Journal of Human Genetics. 2002;71(4):906-922. DOI: <https://doi.org/10.1086/342928>

19. Khan S, Nobili L, Khatami R, et al. Circadian rhythm and epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2018;17(12):1098-1108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30335-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30335-1)

20. Okumura F, Yamamoto T, Kurahashi H, et al. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *Journal of Pediatric Epilepsy*. 2015;04(01):008-016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554786>

21. Alazami AM, Hijazi H, Kentab AY, et al. *NECAP1* loss of function leads to a severe infantile epileptic encephalopathy. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51:224-228. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102030>

22. Holder Jr JL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to *SHANK3* loss of function mutations. *Epilepsia*. 2016;57(10):1651-1659. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13506>

23. Vorsanova SG, Iourov IY, Yurov YB. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *Journal of Pediatric Neurology*. 2004;2(4):179-190. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557218>

24. Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov IY, et al. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010;40(7):745-756. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9321-5>

25. Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. *Nature Neuroscience*. 2014;17(6):764-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3703>

## References

1. Vorsanova SG, Iourov IY, Kurinnaya OS, et al. Undifferentiated forms of mental retardation in children: cytogenetic and molecular cytogenetic aspects. M.: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2017. Russian.

2. Levchenko OA, Lavrov AV. Massive parallel sequencing for molecular-genetic diagnosis of mental retardation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2018;118(12):65-71. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812165>

3. Chelly J, Khelfaoui M, Francis F, et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics*.

2006;14(6):701-713.

DOI:

<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201994>

4. Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellectual and Developmental Disabilities*. 2011;49(2):59-85. DOI: <https://doi.org/10.1352/1934-9556-49.2.59>

5. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLOS Genetics*. 2010;6:e1000962. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000962>

6. Vorsanova SG, Yurov YuB, Demidova IA, et al. Biomarkers of non-oncological brain diseases caused by chromosomal instability in children. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):8-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-2>

7. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5(1):46. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>

8. Iourov IY, Vorsanova SG, Saprina EA, et al. Identification of candidate genes of autism on the basis of molecular cytogenetic and *in silico* studies of the genome organization of chromosomal regions involved in unbalanced rearrangements. *Russian Journal of Genetics*. 2010;46(10):1190-1193. Russian.

9. Schaefer GB, Starr L, Pickering D, et al. Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(12):1498-1503. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073810370479>

10. Iourov IY, Vorsanova SG, Zelenjva MA, et al. Bioinformatic technology accessing functional consequences of genomic variation. *Fundamental research*. 2015;(2):4209-4214. Russian.

11. 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. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

12. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Current Bioinformatics*.



2017;12(1):27-33. DOI:  
<https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

13.Zelenova MA, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Prioritization of candidate processes in intellectual disability and autism using molecular karyotyping. International journal of applied and fundamental research. 2018;(3):100-104. Russian. DOI: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12157>

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

15.Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, et al. Behavioral variability and somatic mosaicism: a cytogenomic hypothesis. Current Genomics. 2018;19(3):158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>

16.Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY, et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. Journal of Medical Genetics. 2007;44:521-525.DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049312>

17.Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, et al. The AZF region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nature Genetics. 2001;29(3):279-286. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.20757>

18.Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. American Journal of Human Genetics. 2002;71(4):906-922. DOI: <https://doi.org/10.1086/342928>

19.Khan S, Nobili L, Khatami R, et al. Circadian rhythm and epilepsy. The Lancet Neurology. 2018;17(12):1098-1108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30335-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30335-1)

20.Okumura F, Yamamoto T, Kurahashi H, et al. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. Journal of Pediatric Epilepsy. 2015;04(01):008-016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554786>

21.Alazami AM, Hijazi H, Kentab AY, et al. *NECAP1* loss of function leads to a severe infantile epileptic encephalopathy. Journal of Medical Genetics. 2014;51:224-228. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102030>

22.Holder JrJL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to *SHANK3* loss of function mutations. Epilepsia. 2016;57(10):1651-1659. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13506>

23.Vorsanova SG, Iourov IY, Yurov YB. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. Journal of Pediatric Neurology. 2004;2(4):179-190. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557218>

24.Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov IY, et al. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2010;40(7):745-756. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9321-5>

25.Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. Nature Neuroscience. 2014;17(6):764-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3703>

#### Список сокращений

ВПР – врождённые пороки развития  
ГЗПМР – грубая задержка психомоторного развития  
ЗППР – задержка психоречевого развития  
ЗПМР – задержка психомоторного развития  
ЗФР – задержка физического развития  
МАР – микроаномалии развития  
пн – пара нуклеотидов

Статья поступила в редакцию 28.10.2019 г.  
Поступила после доработки 08.02.2020 г  
Принята к печати 20.03.2020 г.

Received 28 October 2019

Revised 8 February 2020

Accepted 20 March 2020

#### Информация об авторах

**Ирина Александровна Демидова**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психи-

ческого здоровья», E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID:0000-0002-8143-7604.

**Светлана Григорьевна Ворсанова**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», главный научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

**Оксана Сергеевна Куринная**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

**Кирилл Сергеевич Васин**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

**Виктория Юрьевна Воинова**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ведущий научный со-

трудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

**Мария Александровна Зеленова**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: maria\_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

**Алексей Дмитриевич Колотий**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

**Виктор Сергеевич Кравец**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: victorskravets@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6345-3993.

**Марина Алексеевна Булатникова**, врач-генетик медицинского центра «Покровский» ООО «Покровский банк стволовых клеток»,

E-mail: marinaus3@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9878-156X.

**Мария Игоревна Яблонская**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: i.yablonsky@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7233-4048.

**Василий Олегович Шаронин**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: sharoninvo@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7889-7477.

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

**Иван Юрьевич Юров**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

#### Information about the authors

**Irina A. Demidova**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory «Molec-

ular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8143-7604.

**Svetlana G. Vorsanova**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Principal Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

**Oksana S. Kurinnaia**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

**Kirill S. Vasin**, Candidate of Medical Sciences, Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: vasin-ks@rambler.ru, Orcid: 0000-0002-2799-3706.

**Victoria Y. Voinova**, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher of Department of Clinical Genetics Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

**Maria A. Zelenova**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: maria\_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

**Alexey D. Kolotii**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

**Victor S. Kravets**, Candidate of Biological Sciences, Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: victorskravets@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6345-3993.

**Marina A. Bulatnikova**, Geneticist of Medical Center «Pokrovsky» of the Pokrovsky Stem Cells Bank, E-mail: marinaus3@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9878-156X.

**Maria I. Yablonskaya**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of Clinical Genetics Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: i.yablonsky@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7233-4048.

**Vasiliy O. Sharonin**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: sharoninvo@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7889-7477.

**Yuri B. Yurov**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory of Cytogenetics and Genomics of Mental diseases Mental Health Research Center (before 2017), Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University (before 2017), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

**Ivan Y. Iourov**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of the Medical Genetics Department of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.





DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-4

УДК 575

# Репликативное исследование ассоциаций полиморфных локусов генов *LOXL1* и *CDKN2B-AS1* с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ

Н.В. Елисеева 

Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,  
ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация  
Автор для переписки: Н.В. Елисеева (eliseevanb78@mail.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Изучение генетических основ первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является актуальной задачей в связи с тем, что глаукома является главной причиной слепоты и слепоты среди лиц трудоспособного возраста. Проведенные в последнее десятилетие полногеномные исследования (GWAS) первичной открытоугольной глаукомы выявили более 150 генов-кандидатов, ассоциированных с развитием глаукомы. При этом большое значение имеют репликативные исследования GWAS-значимых локусов для ПОУГ в различных этнотерриториальных группах. **Цель исследования:** Провести репликативное исследование ассоциации GWAS-значимых полиморфных локусов генов *LOXL1* и *CDKN2B-AS1* с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ. **Материалы и методы:** Работа выполнена в дизайне «больные-контроль». В исследование включены 246 мужчин больные ПОУГ и 176 человек контрольной группы. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила ДНК, выделенная из венозной крови исследуемых индивидуумов стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Для исследования были отобраны GWAS значимые для ПОУГ полиморфные локусы генов *CDKN2B-AS1* (rs7865618, rs2157719, rs1063192, rs944800, rs4977756) и *LOXL1* (rs893818, rs4886776). Генотипирование проведено с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК методом дискриминации аллелей. **Результаты:** Установлено, что полиморфные локусы rs893818 *LOXL1* и rs4886776 *LOXL1* ассоциированы с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин: факторами риска развития ПОУГ являются генотипы GG rs893818 *LOXL1* (OR=1,62, p=0,025) и GG rs4886776 *LOXL1* (OR=1,59, p=0,030). Аллели А этих полиморфных локусов имеют протективное значение при формировании заболевания (OR=0,59, p=0,003 для rs893818 и OR=0,63, p=0,009 для rs4886776). **Заключение:** Полиморфные ло-

кусы гена *LOXL1* – rs893818 и rs4886776 ассоциированы с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; ассоциации; *LOXL1*; полиморфизм

**Для цитирования:** Елисеева НВ. Репликативное исследование ассоциаций полиморфных локусов генов *LOXL1* и *CDKN2B-AS1* с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):198-208. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-4

# A replicative study of the associations of polymorphic loci of the *LOXL1* and *CDKN2B-AS1* genes with the development of primary open-angle glaucoma in men of the Central Black Earth Region of the Russian Federation

Natalya V. Eliseeva 

St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital,  
8/9 Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

Corresponding author: Natalya V. Eliseeva (eliseevanb78@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Studying the genetic foundations of primary open-angle glaucoma (POAG) is an urgent task due to the fact that glaucoma is the main cause of low vision and blindness among people of working age. Over the past decade, full-genomic studies (GWAS) of primary open-angle glaucoma have revealed more than 150 candidate genes associated with the development of glaucoma. At the same time, replicative studies of GWAS-significant loci for POAG in various ethno-territorial groups are of great importance. **The aim of the study:** To conduct a replicative study of the association of GWAS-significant polymorphic loci of the *LOXL1* and *CDKN2B-AS1* genes with the development of primary open-angle glaucoma in men of the Central Black Earth Region of the Russian Federation. **Materials and methods:** The work was performed in the design of "patients-control." The study included 246 men with POAG and 176 people in the control group. The material for molecular genetics research was DNA isolated from the venous blood of the studied individuals using the standard method of phenol-chloroform extraction. GWAS polymorphic loci of the *CDKN2B-AS1* genes (rs7865618, rs2157719, rs1063192, rs944800, rs4977756) and *LOXL1* (rs893818, rs4886776) that were significant for POAG were selected for the study. Genotyping was carried out using the polymerase chain reaction of DNA synthesis by al-

lele discrimination. **Results:** The polymorphic loci rs893818 *LOXL1* and rs4886776 *LOXL1* were found to be associated with the development of primary open-angle glaucoma in men: the risk factors for POAG are the genotypes GG rs893818 *LOXL1* (OR = 1,62; p = 0,025) and GG rs4886776 *LOXL1* (OR = 1,59; p = 0,030). Alleles A of these polymorphic loci are of protective importance in the formation of the disease (OR = 0,59; p = 0,003 for rs893818 and OR = 0,63; p = 0,009 for rs4886776). **Conclusion:** Polymorphic loci of the *LOXL1* gene – rs893818 and rs4886776 are associated with the development of primary open-angle glaucoma in men of the Central Black Earth Region of the Russian Federation.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; associations; *LOXL1*; polymorphism

**For citation:** Eliseeva NV. A replicative study of the associations of polymorphic loci of the *LOXL1* and *GDKN2B-AS1* genes with the development of primary open-angle glaucoma in men of the Central Black Earth Region of the Russian Federation. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):198-208. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-4

**Введение.** Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой хроническую невропатию зрительного нерва с необратимой потерей поля зрения и прогрессирующим повреждением зрительного нерва. Глаукома является одной из основных причин слепоты в офтальмологии [1, 2]. В 2015 году ПОУГ затронула 57,5 миллионов человек во всем мире и 7,8 миллионов человек в Европе. Общая распространенность ПОУГ в Европе составляет 2%, в мире – 2,2% [3]. В России страдает глаукомой более 1 миллиона человек. Среди клинических форм болезни наибольшее значение имеет первичная открытоугольная глаукома, которая составляет 70% в структуре всех глаукомных поражений глаз [3].

Первичная открытоугольная глаукома может возникнуть, как у мужчин, так и у женщин [1, 4, 5]. Большинство авторов отмечают больший риск заболеваемости открытоугольной глаукомой у мужчин, чем у женщин. Закрытоугольной глаукомой, чаще заболевают женщины, из-за особенности нарушения оттока жидкости, чаще двустороннее поражение глаз, и чаще бессимптомно, данная патология у мужчин встречается редко. Вероятность заболевания ПОУГ увеличивается у мужского населения с возрастом, и особенно в районах, с активно развивающейся промышлен-

ностью [2]. Причинами является занятость мужчин в тяжелых производствах, раннее старение организма, большая степень подверженности к стрессу, травмы орбиты, вредные привычки (курение и др.). По данным некоторых авторов также у мужчин чаще, отмечается развитие хронических заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и атеросклеротическая болезнь) которые являются факторами риска глаукомы [2, 4, 5].

Генетические основы ПОУГ на основе полногеномного поиска ассоциаций, активно изучаются различными научными коллективами. За период с 2007 года по настоящее время выполнено 20 полногеномных исследований ПОУГ, в результате которых установлено более 150 GWAS – значимых полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития первичной открытоугольной глаукомы [6-10]. Наибольшее количество полногеномных исследований ПОУГ проведено на жителях Японии. Результаты проведенных GWAS-исследований свидетельствуют о наиболее важной роли в развитии ПОУГ полиморфизма генов *CDKN2-AS1*, *SALRNA1*, *CAV1/CAV2*, *TMC01*, *COL11A1*, *PDE7B*, *PCMTD1*, *LOC10537677 / LMX1B*, *PLEKNA7*, *GAS7* [10, 11]. Полиморфные локусы этих генов показали значимые ассоциации с развитием ПОУГ на полноге-

номном уровне в 2-х и более исследованиях. Наибольшее количество GWAS-значимых ассоциаций с формированием ПОУГ продемонстрировали полиморфные локусы rs4977756 гена *CDKN2-AS1* и rs10483727 гена *SALRNA1* (каждый в 5 GWAS исследованиях) [6-10]. Следует отметить разнонаправленный характер ассоциаций полиморфных локусов ряда генов (например, *LOXL1*, *SALRNA1* и др.) с развитием ПОУГ в популяциях различного этнического состава. Так, если в японской популяции полиморфизм гена *LOXL1* (rs4886776 и др.) повышает риск развития ПОУГ, то в европеоидных популяциях он имеет протективное значение для формирования ПОУГ [12]. Аналогично, полиморфизм rs10483727 гена *SALRNA1* является фактором риска развития ПОУГ в японской, американской, австралийско-новозеландской популяции и служит протективным фактором формирования заболевания среди европейского населения [10]. Так же обращает на себя внимание факт того, что среди более 150 GWAS-значимых полиморфных локусов для ПОУГ лишь небольшая часть из них реплицирована в других популяциях на полногеномном уровне. В Российской Федерации генетические исследования глаукомы немногочисленны [13, 14, 15], а GWAS-значимые полиморфизмы ПОУГ до настоящего времени не реплицированы.

**Цель исследования.** Провести репликативное исследование ассоциации GWAS-значимых полиморфных локусов генов *LOXL1* и *CDKN2B-AS1* с развитием первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования послужила выборка из 246 мужчин больных ПОУГ и 176 мужчин контрольной группы. Сроки наблюдения составили от 6 до 12 месяцев. Обследование проводилось в офтальмологическом отделении ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа. Выборка формировалась в соответствии с критериями включения и исключения. Исследуемые группы были

сформированы из индивидуумов русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющих родства между собой. Критерием исключения из группы больных было родство с лицами, включенными в исследование, отказ от исследования. В группу больных включались пациенты с ранее установленным или впервые выявленным диагнозом ПОУГ, подтвержденного клиническими, инструментальными и лабораторными методами обследования. Диагноз глаукома устанавливался по основным диагностическим критериям: повышенное ВГД, наличие глаукоматозной экскавации ДЗН, характерные изменения поля зрения (ППЗ) [16]. Обследование проводили в отделении микрохирургии глаза ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Группа контроля была сформирована из индивидуумов проходивших профилактические осмотры в поликлинике областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода. Индивидуумы контрольной группы не имели острых и хронических заболеваний глаз, у них отсутствовали признаки глаукомы, а также не было тяжелой соматической патологии, в том числе приводящей к поражению глаз. Все пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия на использование полученных данных для научно-исследовательских целей. Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая из локтевой вены пробанда в объеме 5мл. Геномную ДНК из периферической крови выделяли фенольно-хлороформным методом [17]. Для молекулярно-генетического исследования были отобраны полиморфные локусы, показавшие свою ассоциацию с ПОУГ в ранее проведенных полногеномных исследованиях [7, 18]. В исследование были включены семь полиморфных локусов генов *LOXL1* (rs4886776, rs893818), и *CDKN2B-AS1* (rs7865618, rs2157719, rs1063192, rs944800, rs4977756)



Генотипирование полиморфных локусов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе CFX96 Real-Time System (Bio-Rad) методом Tag-Map зондов с использованием наборов для амплификации ДНК с соответствующими олигонуклеотидными праймерами и зондами, синтезированными ООО «Тест-Ген» (Ульяновск). Анализ ассоциации проводился с помощью таблиц сопряженности, силу ассоциации оценивали показателем отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95%CI) [19].

Функциональное значение полиморфных локусов, ассоциированных с ПОУГ, изучалось с использованием программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) по методике указанной в работе [20]. Связь ПОУГ-ассоциированных полиморфных локусов с экспрессией генов (cis-eQTL) изучалась на основе материалов проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) ( $p < 8 \times 10^{-5}$ ,  $pFDR \leq 0,05$ ). Анализ ассоциаций аллельных вариантов рассматриваемых полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов проводилось по методике, представленной в работе [20].

**Результаты и их обсуждение.** Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам гена *LOXL1* – rs4886776, rs893818, и гена *GDKN2B-AS1* – rs7865618, rs2157719, rs1063192, rs944800, rs4977756 среди мужчин больных первичной открытоугольной глаукомой и в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Результаты сравнительного изучения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *LOXL1* и *GDKN2B-AS1* у больных и в контроле приведены в таблице.

Установлено, что среди больных ПОУГ частота генотипа GG полиморфизма rs893818 достоверно выше (в 1,2 раза) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,025$ ) таким образом, генотип GG rs893818 является фактором риска развития заболевания (OR=1,62). Наряду с этим, генотип AA rs893818 и аллель A rs893818 имеют протективное значение в развитии заболевания

(OR=0,29 и OR=0,59 соответственно).

Выявлено, что среди больных ПОУГ частота генотипа GG полиморфизма rs4886776 достоверно выше (в 1,19 раза) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,03$ ). Генотип GG rs4886776 гена *LOXL1* является фактором риска развития заболевания (OR=1,59), а аллель A rs4886776 (OR=0,63) оказывает протективное влияние на формирование первичной открытоугольной глаукомы.

При изучении функциональной роли GWAS-значимых полиморфных локусов ПОУГ, ассоциированных с развитием заболевания у мужчин Центрального Черноземья РФ, проведенного с использованием программы HaploReg (v4.1) установлено, что полиморфизм rs893818 гена *LOXL1*, расположенный в интроне этого гена, находится в эволюционно консервативном регионе ДНК (по данным GERP cons и Siphy cons), локализован в регионе модифицированных гистонов маркирующих энхансеры (H3K4me1, H3K9ac) в более чем 40 тканях, органах и культурах клеток (в том числе H1 и H9 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells, H9.

Derived Neuron Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells, hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells, Brain Anterior Caudate, Brain Substantia Nigra и др.), расположен в области гиперчувствительности к ДНКазе1. Полиморфизм rs4886776, который ассоциирован с развитием ПОУГ у мужчин, находится на расстоянии 4,2 kb от полиморфного локуса rs893818 в интроне гена *LOXL1*, сильно сцеплен с ним ( $r^2 = 0,99$ ,  $D' = 0,99$ ) и также имеет значимый регуляторный потенциал. Он расположен в регионе гиперчувствительности к ДНКазе1, находится в области модифицированных гистонов, маркирующих промоторы (H3K4me3, H3K27ac) и энхансеры (H3K4me1, H3K9ac) в более чем 20 различных тканях, органах и культурах клеток (H1 и H9 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells, H1 Derived Mesenchymal Stem Cells и др.).

Таблица

**Анализ распределения полиморфных маркеров генов – кандидатов *CDKN2B-AS* и *LOXL1* у мужчин больных ПОУГ и контрольной группы**

Table

**Analysis of the distribution of polymorphic gene markers – candidates *CDKN2B-AS* and *LOXL1* in men with POAG and the control group**

| Полиморф-<br>ный локус                 | Генотип/<br>аллель<br>показатель   | Больные<br>ПОУГ<br>(n=246) | Группа<br>контроля<br>(n=176) | OR (95% CI) $\chi^2$ , p                                  |
|----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>rs944800<br/><i>CDKN2B-AS1</i></b>  | GG                                 | 98 (40,66%)                | 80 (45,45%)                   | 0,82 (0,55-1,24) $\chi^2 = 0,77$ ; p=0,38                 |
|                                        | GA                                 | 111 (46,06%)               | 74 (42,05%)                   | 0,92 (0,63-1,35) $\chi^2 = 0,13$ ; p=0,72                 |
|                                        | AA                                 | 32 (13,28%)                | 22 (12,50%)                   | 1,07 (0,58-1,99) $\chi^2 = 0,01$ ; p=0,93                 |
|                                        | Аллель А                           | 175 (36,31%)               | 118 (33,52%)                  | 1,13 (0,84-1,53) $\chi^2 = 0,58$ ; p=0,45                 |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,46/0,46 (>0,05)          | 0,42/0,45 (>0,05)             |                                                           |
| <b>rs4977756<br/><i>CDKN2B-AS1</i></b> | AA                                 | 75 (30,99%)                | 68 (39,08%)                   | 0,70 (0,46-1,08) $\chi^2=2,59$ ; p=0,11                   |
|                                        | AG                                 | 128 (52,89%)               | 83 (47,70%)                   | 1,13 (0,77-1,66) $\chi^2=0,33$ ; p=0,56                   |
|                                        | GG                                 | 39 (16,12%)                | 23 (13,22%)                   | 1,26 (0,70-2,29) $\chi^2=0,46$ ; p=0,50                   |
|                                        | Аллель G                           | 206 (42,56%)               | 129 (37,07%)                  | 1,26 (0,94-1,69) $\chi^2 = 2,31$ ; p=0,13                 |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,53/0,49 (>0,05)          | 0,48/0,47 (>0,05)             |                                                           |
| <b>rs7865618<br/><i>CDKN2B-AS1</i></b> | AA                                 | 80 (32,65%)                | 64 (36,57%)                   | 0,84 (0,55-1,29) $\chi^2 = 0,53$ ; p=0,47                 |
|                                        | AG                                 | 123 (50,20%)               | 85 (48,57%)                   | 1,07 (0,71-1,60) $\chi^2 = 0,05$ ; p=0,82                 |
|                                        | GG                                 | 42 (17,14%)                | 26 (14,86%)                   | 1,18 (0,68-2,09) $\chi^2 = 0,24$ ; p=0,62                 |
|                                        | Аллель G                           | 207 (42,24%)               | 136 (39,14%)                  | 1,15 (0,86-1,54) $\chi^2 = 0,83$ ; p=0,36                 |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,50/0,49 (>0,05)          | 0,49/0,48 (>0,05)             |                                                           |
| <b>rs2157719<br/><i>CDKN2B-AS1</i></b> | AA                                 | 92 (37,55%)                | 85 (48,85%)                   | 0,82 (0,50-1,35) $\chi^2 = 0,48$ ; p=0,49                 |
|                                        | AG                                 | 113 (46,12%)               | 67 (38,51%)                   | 0,89 (0,60-1,35) $\chi^2 = 0,20$ ; p=0,65                 |
|                                        | GG                                 | 40 (16,33%)                | 22 (12,64%)                   | 1,35 (0,74-2,46) $\chi^2 = 0,82$ ; p=0,37                 |
|                                        | Аллель G                           | 193 (39,39%)               | 129 (37,07%)                  | 1,10 (0,82-1,48) $\chi^2 = 0,37$ ; p=0,54                 |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,46/0,48 (>0,05)          | 0,49/0,47 (>0,05)             |                                                           |
| <b>rs1063192<br/><i>CDKN2B-AS1</i></b> | AA                                 | 79 (32,51%)                | 62 (35,84%)                   | 0,86 (0,56-1,33) $\chi^2=0,36$ ; p=0,55                   |
|                                        | AG                                 | 122 (50,21%)               | 83 (47,98%)                   | 1,09 (0,73-1,65) $\chi^2=0,12$ ; p=0,73                   |
|                                        | GG                                 | 42 (17,28%)                | 28 (16,18%)                   | 1,08 (0,62-1,89) $\chi^2=0,03$ ; p=0,87                   |
|                                        | Аллель G                           | 206 (42,39%)               | 139(40,17%)                   | 1,10 (0,82-1,47) $\chi^2 = 0,32$ ; p=0,57                 |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,50/0,49 (>0,05)          | 0,48/0,48 (>0,05)             |                                                           |
| <b>rs893818<br/><i>LOXL1</i></b>       | GG                                 | 163 (67,63%)               | 98 (56,32%)                   | <b>1,62 (1,06-2,47) <math>\chi^2=5,07</math>; p=0,025</b> |
|                                        | GA                                 | 71 (29,46%)                | 60 (34,48%)                   | 0,79(0,51-1,23) $\chi^2=0,96$ ; p=0,32                    |
|                                        | AA                                 | 7 (2,91%)                  | 16 (9,20%)                    | <b>0,29(0,11-0,78) <math>\chi^2=6,48</math>; p=0,01</b>   |
|                                        | Аллель А                           | 85 (17,63%)                | 92 (26,44%)                   | <b>0,59 (0,42-0,84) <math>\chi^2=8,81</math>; p=0,003</b> |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,29/0,29 (>0,05)          | 0,37/0,38 (>0,05)             |                                                           |
| <b>rs4886776<br/><i>LOXL1</i></b>      | GG                                 | 162 (67,50%)               | 99 (56,57%)                   | <b>1,59 (1,04-2,43) <math>\chi^2=4,72</math>; p=0,03</b>  |
|                                        | GA                                 | 70 (29,17%)                | 62 (35,438%)                  | 0,75(0,48-1,16) $\chi^2=1,55$ ; p=0,21                    |
|                                        | AA                                 | 8 (3,33%)                  | 14 (8,00%)                    | 0,39(0,14-0,03) $\chi^2=3,51$ ; p=0,06                    |
|                                        | Аллель А                           | 86 (17,92%)                | 90 (25,71%)                   | <b>0,63 (0,44-0,89) <math>\chi^2=6,91</math>; p=0,009</b> |
|                                        | H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> (p) | 0,29/0,29 (>0,05)          | 0,35/0,38 (>0,05)             |                                                           |

Примечание: H<sub>0</sub> – наблюдаемая гетерозиготность; H<sub>E</sub> – ожидаемая гетерозиготность.

Note: H<sub>0</sub> – observed heterozygosity; H<sub>E</sub> – expected heterozygosity.

Также полиморфизм rs4886776 локализован в регионе регуляторных мотивов ДНК, определяющих взаимодействие с факторами транскрипции GR и Hand1. При этом, аллель А, имеющий протективное значение для формирования ПОУГ в исследуемой нами выборке мужчин, повышает аффинность к обоим рассматриваемым факторам транскрипции (различия между LOD коэффициентами альтернативного и референсного аллелей для фактора транскрипции GR составляют 1,6, а для фактора транскрипции Hand1 – 11,9).

Согласно материалов, полученных в проекте Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>), полиморфные локусы rs893818 и rs4886776 гена *LOXL1* имеют важное eQTL значение – они ассоциированы с уровнем экспрессии генов *LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1* в раз-

личных органах и тканях организма. На рисунке представлены данные о связи полиморфных локусов rs893818 и rs4886776 гена *LOXL1* с транскрипционной активностью гена *LOXL1-AS1* в крови. Обращает на себя внимание факт того, что генотипы GG по этим полиморфизмам, являющиеся согласно нашим данным факторами риска развития ПОУГ у мужчин ( $OR=1,59-1,62$ ), связаны с низкой экспрессией гена *LOXL1-AS1* в крови (рисунок), тогда как аллели А полиморфизма rs893818 и rs4886776 гена *LOXL1* (по нашим данным ассоциированы с низким риском развития ПОУГ у мужчин  $OR=0,59-0,63$ ) определяют повышенную экспрессию гена *LOXL1-AS1* в крови:  $\beta=0,21$ ,  $p=5,6 \cdot 10^{-7}$ ,  $pFDR \leq 0,05$  для полиморфизма rs893818 и  $\beta=0,21$ ,  $p=7,4 \cdot 10^{-7}$ ,  $pFDR \leq 0,05$  для полиморфизма rs4886776.

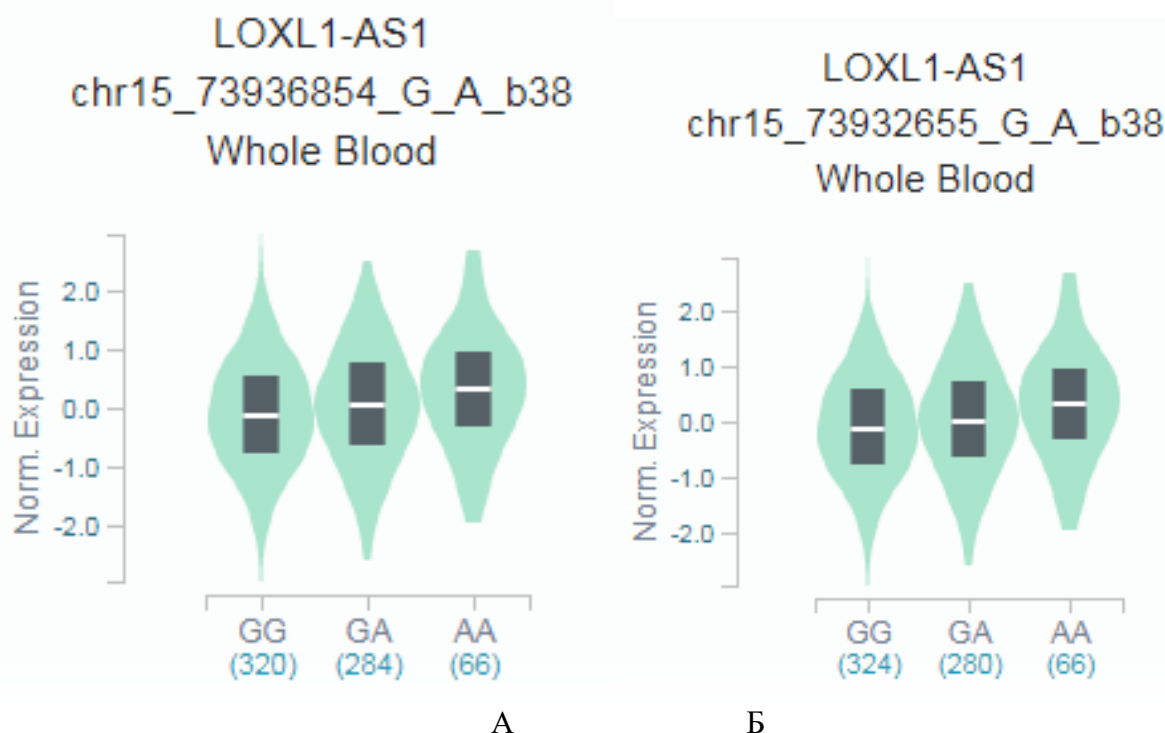


Рис. Ассоциации полиморфных локусов rs893818 (А) и rs4886776 (Б) гена *LOXL1* с уровнем экспрессии гена *LOXL1-AS1* в крови (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. Associations of polymorphic loci rs893818 (A) and rs4886776 (B) of the *LOXL1* gene with the level of expression of the *LOXL1-AS1* gene in the blood (<http://www.gtexportal.org/>)

Таким образом, согласно нашим данным, полиморфные локусы rs893818 и rs4886776 гена *LOXL1*, ассоциированные с

развитием ПОУГ у мужчин Центрального Черноземья РФ, имеют важное функциональное значение в организме. Полимор-

физм rs893818 – находится в эволюционно консервативном регионе ДНК, локализован в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры, в более чем 40 тканях, органах и культурах клеток, связан с экспрессией генов *LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*, а полиморфизм rs4886776 расположен в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, находится в области модифицированных гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в более чем 20 различных тканях, органах и культурах клеток, локализован в регионе регуляторных мотивов ДНК в двум факторам транскрипции (GR и Hand1). При этом, следует отметить, что генетические варианты этих полиморфных локусов (аллели А), определяющие пониженный риск развития ПОУГ у мужчин (OR=0,59-0,63), связаны с высокой экспрессией гена *LOXL1-AS1* в крови и повышают аффинность ДНК к факторам транскрипции GR и Hand1 (аллель А rs4886776).

Согласно данным литературы ген *LOXL1* (лизооксидаза пободная 1) кодирует белковый продукт, который необходим для образования и метаболизма эластических волокон и основных компонентов фибриллярных агрегатов. Он является ключевым в метаболизме внеклеточного матрикса и имеет важное значение на начальных стадиях аномального фиброгенеза в тканях. Повышение экспрессии гена *LOXL1* и соответственно увеличение продукции компонентов эластических волокон способствует образованию аномально сшитых агрегатов в путях оттока внутриглазной жидкости, что приводит к нарушению оттока жидкости из глаза и повышению внутриглазного давлению [21].

Ассоциации полиморфизма гена *LOXL1* с первичной открытоугольной глаукомой были обнаружены в 2007 году Thorleifsson G. et al., при этом с заболеванием был связан полиморфный локус rs3825942 (для аллеля G OR=20,1; 95%CI 10,8-37,41, P=3\*10<sup>-21</sup>) [12].

Связь исследуемого нами полиморфизма rs893818 гена *LOXL1* с ПОУГ на полногеномном уровне впервые была

установлена Nakato M. et al. в 2014 году на выборке из азиатской популяции (изучалось население Японии) [22]. Выборка включала 201 пациента с ПОУГ и 697 человек контрольной группы. Фактором риска развития ПОУГ у жителей Японии являлся аллель А rs893818 (OR=20,94, p=3\*10<sup>-84</sup>), тогда как согласно наших данных для населения России (европеоидная популяция) фактором риска развития ПОУГ служит генотип GG rs893818 *LOXL1* (OR=1,62), а аллель А этого полиморфизма имеет протективное значение при формировании заболевания (OR=0,59). Вовлеченность другого изученного нами полиморфизма гена *LOXL1* (rs4886776) в формирование ПОУГ впервые была показана в работе Aung T. et al. (2015) [23]. При этом следует отметить, что в данной работе был выявлен разнонаправленный характер ассоциации полиморфизма rs4886776 гена *LOXL1* с развитием ПОУГ в изученных популяциях разного этнического состава: аллель А полиморфизма rs4886776 гена *LOXL1* повышает риск развития заболевания в японской популяции (OR=9,87; 95%CI 7,1-15,3, P=2,35\*10<sup>-217</sup>) и является протективным фактором для ПОУГ в других популяциях (в том числе и европеоидных) (OR=0,49, P=2,35\*10<sup>-317</sup>). Эти данные полностью согласуются с полученными нами результатами – в изученной нами популяции России (европеоидная популяция) фактором риска развития ПОУГ у мужчин является генотип GG rs4886776 гена *LOXL1* (OR=1,59), а аллель А данного полиморфизма снижает риск формирования заболевания (OR=0,63).

**Закключение.** В результате проведенного исследования установлена вовлеченность GWAS-значимых полиморфных локусов гена *LOXL1* (rs4886776, rs893818) в формирование первичной открытоугольной глаукомы у мужчин Центрального Черноземья РФ. Генетическими факторами риска развития ПОУГ у мужчин являются генотипы GG rs893818 *LOXL1* (OR=1,62) и GG rs4886776 *LOXL1* (OR=1,59), а аллели А этих полиморфных локусов имеют протективное значение при формировании за-



болевания (OR=0,59 для rs893818 и OR=0,63 для rs4886776).

### Информация о финансировании

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).*

### Financial support

*This work was financially supported by a grant from the President of the Russian Federation for leading scientific schools of the Russian Federation (project NSH-2609.2020.7).*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Kapetanaris VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open –angle glaucoma (POAG): systematic review and meta –analysis. British Journal of Ophthalmology. 2016;100(1):86-93. DOI: <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307223>
2. Барбос ЮА, Чередниченко НЛ, Карпов СМ. Анализ заболеваемости глаукомой населения Ставропольского края. Национальный журнал глаукома. 2018;17(3):65-75. DOI: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.08>
3. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, et al. Prevalence, incidence and risk factors of primary open – angle glaucoma – a cohort study based on longitudinal data from a German public health in surname. BMC Public Health. 2019;19:851. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12889-019-6935-6>
4. Джемилёва ЛУ, Загидуллина АШ, Лобов СЛ, и др. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы. Медицинская генетика. 2013;12(8):3-14.
5. Онищенко АЛ, Колбаско АВ, Жилина НМ, и др. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. Офтальмология. 2014;11(4):59-67. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-4-59-67>
6. Burdon K, Macgregor S, Hewitt A. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open-angle glaucoma at TMCO1 and CDKN2B-AS1. Nature Genetics. 2011;43(6):574-8. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.824>
7. Osman W, Low SK, Takahashi A, et al. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. Human Molecular Genetics. 2012;21(12):2836-42. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/dds103>
8. Khor C, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association analyses identifies five new susceptibility loci for with primary angle closure glaucoma. Nature Genetics. 2016;48(5):556-62. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng3540>
9. Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Human Molecular Genetics. 2017;26(2):438-453. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddw399>
10. MacGregor S, Ong J, An J, et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. Nature Genetics. 2018;50(8):1067-1071. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41588-018-0176-y>
11. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci open-angle glaucoma. Human Molecular Genetics. 2018;27(8):1486-1496. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
12. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. Science. 2007;317(5843):1397-400. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1146554>
13. Тикунова ЕВ, Чурносоев МИ. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник офтальмологии. 2014;130(5):96-99.
14. Кириленко МЮ, Тикунова ЕВ, Сиротина СС, и др. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2017;133(3): 9-15. DOI: <http://doi.org/10.17116/oftalma.201713339-15>
15. Tikunova E, Ovtcharova V, Reshetnikov E, et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle

glaucoma in the population of central Russia. International Journal of Ophthalmology. 2017;10(10):1490-1494. DOI: 10.18240/ijo.2017.10.02

16. Егоров ЕА, Астахова ЮС, Еричева ВП, редакторы. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей [Internet]. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [дата обращения 18.04.2020]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433140.html>

17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Altuchova OB, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. Gene. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

18. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Common variants in *cdkn2b-as1* associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese. PLoS One. 2012;7(3):e33389. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0033389>

19. Пономаренко ИВ, Полониов АВ, Чурносое МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

20. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полониов АВ, и др. Полиморфный локус *rs314276* гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

21. Schlotzer-Schrehandt U, Hammer CM, Krysta AW, et al. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome / glaucoma – new insights from *LOXL1* gene associations. Ophthalmology. 2012;109(10):944-51. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00347-012-25-31-1>

22. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Novel Common variants susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to Asian population. Scientific Reports. 2014;4:5340. DOI: <http://doi.org/10.1038/scep05340>

23. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. A common variants mapping to *CACNA1A* is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. Nature Genetics. 2015;47(4):387-92. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.3226>

## References

1. Kapetanaris VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open –angle glaucoma (POAG): systematic review and meta –analysis. British Journal of Ophthalmology. 2016;100(1):86-93. DOI: <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307223>

2. Barbos YuA, Cherednichenko NL, Karpov SM. Analysis of glaucoma incidence in the Stavropol region. National Journal glaucoma. 2018;17(3):65-75. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.08>

3. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, et al. Prevalence, incidence and risk factors of primary open – angle glaucoma – a cohort study based on longitudinal data from a German public health in surname. BMC Public Health. 2019;19:851. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12889-019-6935-6>

4. Dzhemileva LU, Zagidullina AS, Lobov SL, et al. Molecular genetic aspects of primary open-angle glaucoma. Medical Genetics. 2013;12(8):3-14. Russian.

5. Onischenko AL, Kolbasko AV, Zhilina NM, et al. The incidence of primary glaucoma, its gender characteristics among residents of a large industrial city of Siberia. Ophthalmology in Russia. 2014;11(4):59-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-4-59-67>

6. Burdon K, Macgregor S, Hewitt A. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open-angle glaucoma at *TMCO1* and *CDKN2B-AS1*. Nature Genetics. 2011;43(6):574-8. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.824>

7. Osman W, Low SK, Takahashi A, et al. A genome-wide association study in the Japanese population confirms 9p21 and 14q23 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. Human Molecular Genetics. 2012;21(12):2836-42. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/dds103>

8. Khor C, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association analyses identifies five new susceptibility loci for with primary angle closure glaucoma. Nature Genetics. 2016;48(5):556-62. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng3540>

9. Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, et al. New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Human Molecular Genetics. 2017;26(2):438-453. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddw399>

10. MacGregor S, Ong J, An J, et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nature Genetics*. 2018;50(8):1067-1071. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41588-018-0176-y>

11. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci open-angle glaucoma. *Human Molecular Genetics*. 2018;27(8):1486-1496. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>

12. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the *LOXL1* gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317(5843):1397-400. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1146554>

13. Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(5):96-99. Russian.

14. Kirilenko MYu, Tikunova EB, Sirotina SS, et al. Studying the associations of genetic polymorphisms of growth factors with the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(3):9-15. Russian. DOI: <http://doi.org/10.17116/ofalma.201713339-15>

15. Tikunova E, Ovtcharova V, Reshetnikov E, et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of central Russia. *International Journal of Ophthalmology*. 2017;10(10):1490-1494. DOI: [10.18240/ijo.2017.10.02](https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.02)

16. Egorov EA, Astakhova YuS, Yericheva VP, editors. *National Glaucoma Guide: for practitioners* [Internet]. 3rd ed. M.: GEOTAR-Media; 2015 [cited 2020 April 18]. Russian. Available from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433140.html>

17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Al-tuchova OB, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

18. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Common variants in *cdkn2b-as1* associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese. *PLoS One*. 2012;7(3):e33389. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0033389>

19. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci

associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

20. 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. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

21. Schlotzer-Schrehandt U, Hammer CM, Krysta AW, et al. Molecular pathology of pseudo-exfoliation syndrome / glaucoma – new insights from *LOXL1* gene associations. *Ophthalmology*. 2012;109(10):944-51. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00347-012-25-31-1>

22. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Novel Common variants susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to Asian population. *Scientific Reports*. 2014;4:5340. DOI: <http://doi.org/10.1038/scep05340>

23. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. A common variants mapping to *CACNA1A* is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nature Genetics*. 2015;47(4):387-92. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.3226>

Статья поступила в редакцию 18.02.2020 г.

Поступила после доработки 18.04.2020 г

Принята к печати 13.05.2020 г.

Received 18 February 2020

Revised 18 April 2020

Accepted 13 May 2020

### Информация об авторе

**Наталья Владимировна Елисеева**, врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза ОГБУЗ «Белгородская Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, E-mail: [eliseevanb78@mail.ru](mailto:eliseevanb78@mail.ru), ORCID: 0000-0002-0707-9714.

### Information about the author

**Natalya V. Eliseeva**, Ophthalmologist of the Department of Eye Microsurgery of the St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, E-mail: [eliseevanb78@mail.ru](mailto:eliseevanb78@mail.ru), ORCID: 0000-0002-0707-9714.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5

УДК 575.174.015.3:616.127-005.4(470.3)

# Связь полиморфизма rs12328675 COBLL1 с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидационное исследование у жителей Центральной России

М.И. Чурилин 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация  
Автор для переписки: М.И. Чурилин (mpmi2@yandex.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Известно, что развитие ишемической болезни сердца (ИБС), как полигенной мультифакториальной патологии, детерминировано сложным взаимодействием между генетическими и средовыми факторами. Результаты генетических исследований позволяют говорить о широком спектре полиморфных вариантов генов – т.н. однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), вносящих вклад в патогенез ИБС в различных популяциях мира. **Цель исследования:** Анализ ассоциации полиморфного варианта rs12328675 гена COBLL1 с показателями липидного обмена и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) у жителей Центральной России. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК биобанка Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (N=1340), полученные от 719 больных ИБС и 621 относительно здоровых добровольцев. **Результаты:** Установлено, что генотип rs12328675-C/C гена COBLL1 ассоциирован с повышенным риском развития ИБС, в то время как генотип rs12328675-T/C, наоборот, был связан с пониженным риском развития болезни (P=0,004). SNP rs12328675 гена COBLL1 был статистически значимо ассоциирован с уровнем общего холестерина крови (P=0,028, эффект сверхдоминирования). Данный полиморфизм также был связан с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (P=0,009, аддитивный эффект). Биоинформатический анализ позволил охарактеризовать функциональную значимость SNP rs12328675 гена COBLL1. В частности, посредством связывания различных транскрипционных факторов может модулироваться экспрессия гена COBLL1 в сердечной мышце и коронарных артериях, что может иметь патогенетическое значение для развития ишемической болезни сердца. **Заключение:** В результате установлено, что у жителей Центральной



России полиморфный вариант rs12328675 гена *COBLL1* ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца, а также с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ТИМ и общим холестерином крови.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; общий холестерин крови; толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; ген *COBLL1*; однонуклеотидный полиморфизм

**Для цитирования:** Чурилин МИ. Связь полиморфизма RS12328675 *COBLL1* с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидационное исследование у жителей Центральной России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):209-218. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8

# Association of rs12328675 *COBLL1* polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: validation study in Central Russia

Michail I. Churilin 

Kursk State Medical University,  
3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Michail I. Churilin (mpmi2@yandex.ru)

## Abstract

**Background:** It is known that the development of coronary heart disease (CHD) as a polygenic multifactorial pathology is determined by a complex interaction between genetic and environmental factors. The results of genetic research allow us to speak about a wide range of polymorphic variants of genes – the so-called single-nucleotide polymorphisms (SNP), which contribute to the pathogenesis of CHD in various populations of the world. **The aim of the study:** To analyze the association of the polymorphic variant rs12328675 of the *COBLL1* gene with lipid metabolism parameters and the thickness of the carotid intima-media complex, and the risk of developing coronary heart disease (CHD) in Central Russia. **Materials and methods:** The material for the study was genomic DNA samples from the Biobank Of the research Institute of genetic and molecular epidemiology of Kursk State Medical University (N=1340), obtained from 719 patients with IHD and 621 relatively healthy volunteers. **Results:** It was found that the rs12328675-C/C genotype of the *COBLL1* gene was associated with an increased risk of CHD, while the rs12328675-T/C genotype, on the contrary, was associated with a reduced risk of developing the disease (P=0,004). SNP rs12328675 of the *COBLL1* gene was statistically significantly associated with the level of total blood cholesterol (P=0,028, overdomination effect). This polymorphism was also associated with the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries (P=0,009, additive effect). Bioinformatic anal-

ysis allowed us to characterize the functional significance of the *COBLL1* gene SNP rs12328675. In particular, by binding various transcription factors, the expression of the *COBLL1* gene in the heart muscle and coronary arteries can be modulated, which may have pathogenetic significance for the development of coronary heart disease.

**Conclusion:** As a result, it was found that the inhabitants of Central Russia have the polymorphic variant rs12328675 of the *COBLL1* gene associated with the development of coronary heart disease, as well as with the thickness of the carotid intima-media complex TIM and total blood cholesterol.

**Keywords:** coronary heart disease; total blood cholesterol; carotid intima media thickness; *COBLL1* gene; single nucleotide polymorphism

**For citation:** Churilin MI. Association of RS12328675 *COBLL1* polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: validation study in Central Russia. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):209-218. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – распространенное сердечно-сосудистое заболевание, являющееся ведущей причиной смертности, инвалидизации, потери трудоспособности населения, как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий является ведущей причиной развития ИБС, которое возникает вследствие нарушений липидного обмена, характеризующихся отложением холестерина (ХС) в интима сосудов. Установлено, что развитие ИБС, как и любого полигенного мультифакториального заболевания, детерминировано сложным взаимодействием средовых и генетических факторов [2]. За последние годы генетические исследования представили данные о широком спектре полиморфных вариантов генов – т.н. однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), вносящих вклад в патогенез ИБС в различных популяциях мира. В частности, общее число обнаруженных ассоциаций уже в 2015 году превышало 15000, из них более сотни локусов, контролирующих уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови, многие из которых показали ассоциации с ишемической болезнью сердца [3, 4, 5]. В то же время масштабных генетических исследований по валидации результатов GWAS генов-регуляторов липидного обмена и ИБС в российских популяциях до настоящего времени не проводилось. Исследование связи генетических маркеров с патогенезом

и клиническими проявлениями ИБС становится все более актуальным в аспекте трансляции результатов GWAS в клиническую практику с целью улучшения качества ранней диагностики болезни и разработки подходов к персонализированной терапии и профилактике заболевания [6]. Однако вопрос о прямой экстраполяции результатов крупных международных исследований в клиническую практику в отдельно взятых регионах мира, в частности в российской популяции на данный момент остается открытым в связи с потенциальной генетической гетерогенностью болезни в различных популяциях мира [7, 8].

**Цель исследования.** Анализ ассоциации полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* – генетического маркера, в отношении которого установлена связь с метаболизмом холестерина в ходе GWAS, с показателями липидного обмена и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, и риском развития ишемической болезни сердца у жителей Центральной России.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК биобанка Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (N=1340), собранные ранее в рамках проведенных генетико-эпидемиологических исследований мульт-

тифакториальных заболеваний [9, 10, 11]. Полученные от неродственных индивидов славянского происхождения уроженцев Центральной России (преимущественно г. Курска и Курской области). Основная выборка включала 719 больного ишемической болезнью сердца, которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении, отделении сосудистой хирургии и рентгенохирургических методов диагностики областной клинической больницы (БМУ КОКБ), кардиологическом отделении больницы скорой медицинской помощи (ОБУЗ КГКБ СМП) г. Курска. Диагноз ИБС устанавливался квалифицированными врачами-кардиологами на основании результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования (данные суточного мониторирования ЭКГ, коронарографии). Контрольная группа (N=621) формировалась во время проведения профессиональных медицинских осмотров, из числа медперсонала и пациентов лечебно-профилактических учреждений, не страдающих хроническими заболеваниями, сотрудников образовательных и других учреждений г. Курска за аналогичный период времени. Группы больных ИБС и контроля не отличались друг от друга, как по полу, так и по возрасту ( $P > 0,05$ ).

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий была измерена ультразвуковым диагностическим сканером MyLab™40 («Esaote», Голландия) на расстоянии 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. Для оценки показателей липидного обмена использовалась венозная кровь, взятая натощак. Оценивались следующие показатели липидного обмена в сыворотке крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП) и триглицериды (ТГ). Для определения уровня липидов крови использовали наборы реагентов «Analitycon» и «Roche Diagnostics» (Германия). Выделение геномной ДНК проводилось стандартным двухэтапным методом фенольно-

хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование rs12328675 гена *COBLL1* проводилось путем мультиплексного генотипирования SNPs на генетическом анализаторе MALDI-TOF MassARRAY-4 производства Agena Bioscience (США).

Сопоставление частоты минорного аллеля rs12328675 гена *COBLL1* между европейской популяцией и популяцией жителей Центральной России проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) с использованием референсных данных проекта «1000 геномов» (<https://www.ensembl.org>). Тест Колмогорова-Смирнова использовался для оценки соответствия липидных показателей и ТИМ нормальному распределению. Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ИБС оценивались по показателю отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (95% CI) методом множественной логистической регрессии с коррекцией по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Фенотипические эффекты rs12328675 гена *COBLL1* на показатели липидного обмена и ТИМ оценивались методом линейного регрессионного анализа. Статистический анализ проводился с помощью программы SNPStats. (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm>). Для функционального аннотирования rs12328675 гена *COBLL1* и оценки его регуляторного потенциала использовались различные биоинформатических инструменты и интернет-ресурсы: rSNPbase 3.0 (<http://rsnp.psych.ac.cn>), представляющая информацию по регуляторным SNPs, портал GTEx (GTEx portal, <https://gtexportal.org>) по тканеспецифической экспрессии и регуляции генов, atSNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>) для оценки аффинности влияния аллельных вариантов SNPs на связывающую способность транскрипционных факторов (ТФ). Эффекты ТФ на генную экспрессию оценивали посредством анализа генных онтологий по категории «молекулярная функция» с использованием интернет-ресурса Gene

Ontology (<http://geneontology.org>) и базы данных Uniprot (<https://www.uniprot.org>).

**Результаты и их обсуждение.** Тестирование частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (PXB) позволило установить их статистически значимое отклонение от PXB ( $P < 0,0001$ ), которое связано со снижением уровня наблюдаемой гетерозиготности ( $H_{obs}=0,162$ ) относительно ее ожидаемого значения ( $H_{exp}=0,275$ ). Частоты минорного аллеля rs12328675-C гена *COBLL1* в популяциях жителей Центральной России составило 0.165, тогда как в популяциях

Европы это значение составило 0,157 ( $P=0,68$ ), что указывает на отсутствие различий в частоте минорного аллеля между популяциями. Проведен анализ ассоциации аллелей и генотипов rs12328675 гена *COBLL1* с риском развития ишемической болезни сердца, результаты которого представлены в таблице 1. Установлено, что генотип rs12328675-C/C гена *COBLL1* ассоциирован с повышенным риском развития ИБС, в то время как генотип rs12328675-T/C, наоборот, был связан с пониженным риском развития болезни.

Таблица 1

**Ассоциация полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* с риском развития ИБС у жителей Центральной России**

Table 1

**Association of the rs12328675 polymorphic variant of the *COBLL1* gene with the risk of CHD in Central Russia**

| Ген (SNP ID)                         | Генотип, аллель | N (%)            |                     | OR (95% CI) <sup>1</sup> | P <sup>2</sup> |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|---------------------|--------------------------|----------------|
|                                      |                 | Здоровые (N=621) | Больные ИБС (N=719) |                          |                |
| <i>COBLL1</i><br>T>C<br>(rs12328675) | T/T             | 465 (74,9)       | 546 (75,9)          | 1,00                     | 0,004          |
|                                      | T/C             | 117 (18,8)       | 100 (13,9)          | 0,73 (0,54-0,98)         |                |
|                                      | C/C             | 39 (6,3)         | 73 (10,2)           | 1,59 (1,06-2,40)         |                |
|                                      | C               | 0,157            | 0,171               | 1,11 (0,90-1,36)         | 0,33           |

Примечание: <sup>1</sup>отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциации SNP с риском развития ИБС; <sup>2</sup>уровень значимости ассоциации генотипов (кодоминантная модель) и аллелей с риском развития ИБС.

Note: <sup>1</sup>odds ratio and 95% confidence intervals of SNP Association with CHD risk; <sup>2</sup>level of significance of association of genotypes (codominant model) and alleles with the risk of CHD.

Было оценено влияние SNP rs12328675 гена *COBLL1* на уровни липидов плазмы крови и ТИМ у больных ИБС. Предварительно каждый липидный показатель и ТИМ был оценен на предмет нормальности распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Оказалось, что все исследуемые количественные показатели являются ненормальными признаками ( $P < 0,05$ ), в связи с чем данные переменные в таблице 2 были представлены в виде медиан (Me) и интерквартильных размахов (Q1/Q3). Для оценки влияния SNP rs12328675 гена *COBLL1*, данные показатели подверглись нормализации для

последующего применения линейного регрессионного анализа.

Как видно из таблицы 2, rs12328675 гена *COBLL1* был статистически значимо ассоциирован с уровнем общего холестерина крови ( $P=0,028$ , эффект сверхдоминирования). Причем у курильщиков носителей генотипа rs12328675-T/C наблюдалось более выраженное увеличение уровня холестерина крови. Кроме того, наблюдалась тенденция в ассоциации SNP rs12328675 с уровнем триглицеридов крови ( $P=0,08$ ). Также было установлено, что данный полиморфизм связан с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ( $P=0,009$ , аддитивный эффект).



Таблица 2

Связь полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* с липидными показателями и ТИМ у больных ИБС

Table 2

Relationship of the rs12328675 polymorphic variant of the *COBLL1* gene with lipid parameters and TIM in CHD patients

| Генотипы<br><i>COBLL1</i><br>(rs12328675) | ОХС                       |                    | ХС ЛНП |                    | ХС ЛВП |                    | ТГ   |                    | ТИМ                      |                    |
|-------------------------------------------|---------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|------|--------------------|--------------------------|--------------------|
|                                           | Me                        | Q1/Q3 <sup>1</sup> | Me     | Q1/Q3 <sup>1</sup> | Me     | Q1/Q3 <sup>1</sup> | Me   | Q1/Q3 <sup>1</sup> | Me                       | Q1/Q3 <sup>1</sup> |
| ТТ                                        | 5,59                      | 4,60/6,18          | 3,51   | 2,31/4,20          | 1,10   | 0,99/1,34          | 1,80 | 1,47/2,69          | 0,70                     | 0,55/0,85          |
| ТС                                        | 5,80                      | 4,89/6,29          | 3,76   | 2,50/4,20          | 1,18   | 1,01/1,40          | 1,72 | 1,28/2,14          | 0,65                     | 0,50/0,78          |
| СС                                        | 5,25                      | 4,43/6,00          | 2,94   | 2,06/3,95          | 1,30   | 1,02/1,48          | 1,47 | 0,90/2,68          | 0,56                     | 0,48/0,69          |
| <i>P</i> <sup>2</sup>                     | <b>0,028<sup>OD</sup></b> |                    | 0,16   |                    | 0,17   |                    | 0,06 |                    | <b>0,009<sup>A</sup></b> |                    |

Примечание: <sup>1</sup>медианы липидных показателей у носителей различных генотипов (25%/76% квартили); <sup>2</sup>уровень статистической значимости влияния SNP на липидные показатели и ТИМ (трансформированные значения, линейный регрессионный анализ); OD – модель сверхдоминирования, А – аддитивная модель.

Note: <sup>1</sup>median lipid parameters in carriers of different genotypes (25% / 76% quartile); <sup>2</sup>level of statistical significance of the influence of SNP on lipid parameters and TIM (transformed values, linear regression analysis); OD-overdomination model, a-additive model

Биоинформатический анализ позволил охарактеризовать функциональную значимость SNP rs12328675 гена *COBLL1*. В частности, использование геномнотранскриптомных данных портала GTEx позволило обнаружить статистически значимый eQTL (expression Quantitative Trait Locus). Так один cis-eQTL для SNP rs12328675 ( $P=0,008$ ) был обнаружен в коронарных артериях, указывая на то, что продукт гена *COBLL1* может быть причастным к формированию атеросклеротических поражений коронарных артерий аорты. Другой eQTL (trans-eQTL) в миокарде предсердия сердца ассоциирован с изменением экспрессии гена *GRB14* ( $P=0,0001$ ). Этот ген кодирует белок, связывающий рецептор фактора роста, который взаимодействует с рецепторами инсулина и рецепторами инсулиноподобного фактора роста [12]. Наличие trans-eQTL для SNP rs12328675 может свидетельствовать о потенциальной ко-экспрессии генов *COBLL1* и *GRB14* посредством каких-то общих регуляторных механизмов, в частности под влиянием общих транскрипционных факторов. Согласно данным портала rSNPBase SNP rs12328675 имеет регуляторный потенциал и находится в неравновесии по сцеплению еще с тремя регуля-

торными SNPs (<http://rsnp.psych.ac.cn>). Кроме того, регион rs12328675 попадает в область связывания с циркуляторной РНК (circRNA).

С целью выявления участков связывания для ТФ в области SNP rs12328675 нами был применен онлайн инструмент atSNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>), позволяющий оценивать аффинность влияния ДНК-последовательностей, охватывающей SNP, на связывание регуляторного ТФ. В результате нами были установлены ТФ (8 ТФ loss-off-function, 10 ТФ gain off-function), способные связываться с участком SNP rs12328675 гена *COBLL1* ( $P<0,01$ ). В отношении следующих ТФ-активаторов выявлены участки связывания в области SNP rs12328675: AP1, JUN, POU2F1, RARB, RBPJ и комплекс SMAD2::SMAD3::SMAD4 (при наличии аллеля С) и POU1F1, RUNX1, SOX8, TBP (при наличии аллеля Т). В отношении ТФ двойного действия (активаторов-репрессоров) выявлены участки связывания в области изучаемого SNP: FOXA2 и GATA3 (при наличии аллеля Т) и E2F8, TFAP2C, BACH2 (при наличии аллеля С). В отношении ТФ-репрессора выявлены участки связывания в области SNP rs12328675 для MYEF2 и NFIL3 (при

наличии аллеля Т). Кроме того, выявлен участок связывания для SOAT1 (при наличии аллеля С), эффект которого на транскрипцию гена не известен.

*COBLL1* (cordon-bleu protein-like) – ген, кодирующий белок, который обнаружен в клетках всех типов тканей. Функции гена не изучены до конца, но ему отводится роль в реорганизации актинового цитоскелета и регуляции морфогенеза нейронов. Полиморфизм Т>С (rs12328675) расположен в 3 нетранслируемой части гена *COBLL1*. Из литературы известно, что rs12328675 связан с повышением уровня холестерина ЛПВП и триглицеридов крови в европейской популяции [5]. Кроме того, полиморфные варианты гена *COBLL1* ассоциированы с различными фенотипами, включая индекс массы тела [12], отношение талии-бедра, уровень ХС-ЛВП [5], уровень ТГ, каждый из которых представляет собой фактор риска ИБС.

В результате нашего исследования показано, что аллель rs12328675-С гена *COBLL1*, ассоциированный с повышенным риском развития ИБС, создает участки связывания для ТФ-активаторов транскрипции, среди которых наибольший интерес представляют: AP-1 (или JUN), RARB (UniProtKB – P10826), RBPJ (UniProtKB – P10826), а также комплекс белков SMAD2 (UniProtKB – Q15796), SMAD3 (UniProtKB – P84022) и SMAD4 (UniProtKB – Q13485). Так, транскрипционный фактор AP-1 (UniProtKB – P05412) вовлечен в модуляцию воспаления, в том числе артериальных сосудов, и играет роль в развитии атеросклероза (Meijer et al, 2012). Подавление ретиноидных рецепторов, одним из которых является RARB, может угнетать абсорбцию холестерина в кишечнике и воспалительные процессы. RBPJ известен как активатор воспаления посредством привлечения лейкоцитов в очаг воспаления [13, 14]. Белки SMAD являются внутриклеточными сигнальными молекулами, опосредующими эффекты трансформирующего фактора роста, который играет важную роль в развитии атеросклероза [15, 16]. E2F8 (UniProtKB –

A0AVK6) является ТФ двойного действия (чаще репрессор), но способен действовать в качестве активатора экспрессии генов, вовлеченных в ангиогенез: он связывается с HIF1A, распознает и связывается с промотор гена *VEGFA* и активирует его экспрессию [17]. SOAT1 (UniProtKB – P35610), или стерол О-ацилтрансфераза 1 с неизвестной молекулярной функцией в отношении влияния на транскрипцию генов, также обладала потенциалом связывания с «проатерогенным аллелем» С SNP rs12328675. SOAT1 катализирует образование сложных эфиров жирных кислот и холестерина, которые менее растворимы в мембранах, чем холестерин, а также играет роль в сборке липопротеинов и абсорбции холестерина [18]. Установлено, что дефицит SOAT1 связан с развитием атеросклероза посредством вовлеченности в транспорт холестерина и воспаление [19, 20].

**Заключение.** Таким образом, в результате исследования установлено, что у жителей Центральной России полиморфный вариант rs12328675 гена *COBLL1* ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца, а также с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ТИМ и общим холестерином крови. Также установлено, что курение является фактором риска, потенцирующим проатерогенный эффект данного SNP генов на уровень общего холестерина крови. Согласно данным проведенного нами *in silico* анализа данный полиморфизм характеризуется регуляторным потенциалом. В частности, посредством связывания различных транскрипционных факторов может модулироваться экспрессия гена *COBLL1* в сердечной мышце и коронарных артериях, что может иметь патогенетическое значение для развития ишемической болезни сердца. Однако для более глубокого понимания вклада данного гена в развитие коронарного атеросклероза и последующего клинического использования его полиморфных локусов необходимо проведение экспериментальных исследований по функциональной оценке SNPs на транскрипционном и биохимическом уровнях.

## Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

## Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

## Список литературы

1. Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. *Physiological Genomics*. 2018;50(2):77-97. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00041.2017>
2. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-334. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>
3. Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(D1):D1001-D1006. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>
4. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nature Genetics*. 2018;50(11):1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>
5. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, et al. Human longevity: 25 genetic loci: associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging*. 2017;9(12):2504-2520. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.101334>
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
7. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. 2019;177(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>
8. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, et al. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):823-836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.056>
9. Polonikov AV, Ivanov VP, Belugin DA, et al. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(4):555-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04542.x>
10. Polonikov AV, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(3):511-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>
11. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(2):57-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>
12. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. Multi-ancestry Genome-Wide Association Study of Lipid Levels Incorporating Gene-Alcohol Interactions. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(6):1033-1054. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwz005>
13. Nus M, Martínez-Poveda B, MacGrogan D, et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2016;112(2):568-580. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw193>
14. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(8):1391-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000133605.89421.79>
15. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor-β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell and Tissue Research*. 2012;347(1):155-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1189-3>
16. Weijts BG, Bakker WJ, Cornelissen PW, et al. E2F7 and E2F8 promote angiogenesis through transcriptional activation of VEGFA in cooperation with HIF1. *EMBO Journal*. 2012;31(19):3871-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.231>

17. Das A, Davis MA, Rudel LL. Identification of putative active site residues of ACAT enzymes. *Journal of Lipid Research*. 2008;49(8):1770-81. DOI: 10.1194/jlr.M800131-JLR200

18. King CC, Newton AC. The adaptor protein Grb14 regulates the localization of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(36): 37518-37527. DOI: 10.1074/jbc.M405340200

19. Sanchis-Gomar F, Perez-Quijis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(13):256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33

20. Meijer CA, Le Haen PA, van Dijk RA, et al. Activator protein-1 (AP-1) signalling in human atherosclerosis: results of a systematic evaluation and intervention study. *Clinical Science*. 2012;122(9):421-8. DOI: 10.1042/CS20110234

## References

1. Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. *Physiological Genomics*. 2018;50(2):77-97. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00041.2017>

2. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-334. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>

3. Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(D1):D1001-D1006. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>

4. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nature Genetics*. 2018;50(11):1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>

5. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, et al. Human longevity: 25 genetic loci: associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging*. 2017;9(12):2504-2520. DOI: 10.18632/aging.101334

6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>

7. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. 2019;177(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>

8. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, et al. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):823-836. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.056

9. Polonikov AV, Ivanov VP, Belugin DA, et al. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(4):555-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04542.x>

10. Polonikov AV, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(3):511-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>

11. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(2):57-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>

12. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. Multi-ancestry Genome-Wide Association Study of Lipid Levels Incorporating Gene-Alcohol Interactions. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(6):1033-1054. DOI: 10.1093/aje/kwz005

13. Nus M, Martínez-Poveda B, MacGrogan D, et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2016;112(2):568-580. DOI: 10.1093/cvr/cvw193

14. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(8):1391-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000133605.89421.79>

15. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor- $\beta$  and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell and*



Tissue Research. 2012;347(1):155-75. DOI: 10.1007/s00441-011-1189-3

16. Weijts BG, Bakker WJ, Cornelissen PW, et al. E2F7 and E2F8 promote angiogenesis through transcriptional activation of VEGFA in cooperation with HIF1. EMBO Journal. 2012;31(19):3871-84. DOI: 10.1038/emboj.2012.231

17. Das A, Davis MA, Rudel LL. Identification of putative active site residues of ACAT enzymes. Journal of Lipid Research. 2008;49(8):1770-81. DOI: 10.1194/jlr.M800131-JLR200

18. King CC, Newton AC. The adaptor protein Grb14 regulates the localization of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(36): 37518-37527. DOI: 10.1074/jbc.M405340200

19. Sanchis-Gomar F, Perez-Quijis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Annals of Translational Medicine. 2016;4(13):256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33

20. Meijer CA, Le Haen PA, van Dijk RA, et al. Activator protein-1 (AP-1) signalling in human atherosclerosis: results of a systematic

evaluation and intervention study. Clinical Science. 2012;122(9):421-8. DOI: 10.1042/CS20110234

Статья поступила в редакцию 14.01.2020 г.  
Поступила после доработки 31.03.2020 г.  
Принята к печати 22.04.2020 г.

Received 14 January 2020

Revised 31 March 2020

Accepted 22 April 2020

### Информация об авторе

**Михаил Иванович Чурилин**, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: mpmi2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6064-986X.

### Information about the author

**Michail I. Churilin**, Assistance Lecturer of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Kursk State Medical University, E-mail: mpmi2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6064-986X.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-6

УДК: 615.038

# Изучение нейротективных свойств агониста MGLUR4 рецепторов – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом

Н.В. Авдеева 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация  
*Автор для переписки: Н.В. Авдеева (7400468@mail.ru)*

## Резюме

**Актуальность:** Одним из самых распространённых нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона, которая основывается на дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции. Современное лечение болезни Паркинсона заключается в дофаминзаместительной терапии леводопой, применение которой не приводит к остановке, прогрессирующей нейродегенерации и вызывает появление побочных эффектов. Метаботропные рецепторы глутамата (mGluRs) являются перспективной точкой приложения для поиска новых антипаркинсонических препаратов. Метаботропные рецепторы III группы способны снижать активность NMDA-рецепторов, участвующих в регуляции уровня кальция в клетках. Поэтому предположено, что активация этих рецепторов может иметь нейропротективное влияние. В ЦБТ «ХимРар» синтезирован агонист mGluR4 рецепторов. Дальнейшие исследования субстанции проводились в НИИ «Фармакология живых систем» НИУ БелГУ (г. Белгород). **Цель исследования:** Изучить нейропротективную эффективность фармацевтической субстанции – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом на мышах с ишемией головного мозга. **Материалы и методы:** Исследование проводилось на крысах, разделенных на 9 групп по 10 особей. Исследуемую субстанцию ZC64-0001 и препарат сравнения Мексидол вводили внутривенно один раз в день в профилактических и лечебных целях в различных дозировках. Затем оценивали поведенческие реакции животных до моделирования ИГМ и на 2, 7 и 14 сутки после; уровень S100b и NSE после ИГМ. **Результаты:** В ходе исследования получено, что использование ZC64-0001 и Мексидола в исследуемых дозах, оказывало выраженное нейропротекторное действие, выражающееся в уменьшении выраженности неврологического дефицита; и ускорении исчезновения симптомов паралича, птоза и т. д. Одновременно обнаружено улучшение показателей двигательной активности в ПЛК и тесте актиметрии, а

так же значительное предотвращение повышения значений NSE и белка S100b. **Заключение:** Нейропротективный эффект агониста mGluR4 рецепторов объясняется их способностью снижать активность NMDA-рецептора и, следовательно, риск эксайтотоксичности.

**Ключевые слова:** mGluR4 рецепторы; Мексидол; ZC64-0001; нейропротекция

**Для цитирования:** Авдеева НВ. Изучение нейротективных свойств агониста MGLUR4 рецепторов – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):219-226. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-6

## A study of neuroprotective properties of the MGLUR4 receptor agonist – ZC64-0001 in comparison with Mexidol

Natalia V. Avdeeva 

Kursk State Medical University,  
3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Natalia V. Avdeeva (7400468@mail.ru)

### Abstract

**Background:** One of the most common neurodegenerative diseases is Parkinson's disease, which is based on the degeneration of dopaminergic neurons of the substantia nigra. The modern treatment for Parkinson's disease is a dopamine replacement therapy with levodopa, the use of which does not lead to a stop, progressive neurodegeneration and causes the appearance of side effects. Glutamate metabotropic receptors (mGluRs) are a promising application point for the search for new anti-Parkinsonian drugs. Group III metabotropic receptors are able to reduce the activity of NMDA receptors involved in the regulation of calcium levels in cells. Therefore, it is suggested that activation of these receptors may have a neuroprotective effect. The mGluR4 receptor agonist was synthesized at the «ChemRar». Further studies of the substance were carried out at the Scientific Research Institute "Pharmacology of Living Systems", BSU (Belgorod). **The aim of the study:** To study the neuroprotective efficacy of a pharmaceutical substance – ZC64-0001 in comparison with Mexidol in mice with cerebral ischemia. **Materials and methods:** The study was conducted on rats, divided into 9 groups of 10 animals. The test substance ZC64-0001 and the comparison drug Mexidol were administered intragastrically once a day for prophylactic and therapeutic purposes in various dosages. Then, the behavioral responses of animals were evaluated before the simulation of the IHM and on days 2, 7, and 14 after; level S100b and NSE after the cerebral ischemia. **Results:** In the course of the study it was found that the use of ZC64-0001 and Mexidol in the studied doses had a pronounced neuroprotective effect, manifested in a decrease in the severity of neurological deficit; and accelerating the disappearance of the symptoms of paralysis, ptosis, etc. At the same time, an improvement in motor activity indicators in the PLC and actimetry test was found, as well as a significant prevention of an increase in NSE and S100b protein. **Conclusion:** The neuroprotective effect of the

mGluR4 receptor agonist is explained by their ability to reduce the activity of the NMDA receptor and, therefore, the risk of excitotoxicity.

**Keywords:** mGluR4 receptors; Mexidol; ZC64-0001; neuroprotection

**For citation:** Avdeeva NV. A study of neuroprotective properties of the MGLUR4 receptor agonist – ZC64-0001 in comparison with Mexidol. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):219-226. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-6

**Введение.** Одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний во всем мире является болезнь Паркинсона, которая характеризуется мышечной ригидностью, тремором, гипокинезией и постуральной неустойчивостью [1]. В основе развития болезни Паркинсона лежит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, в следствии чего больные теряют способность координировать свои движения [2]. Лечение болезни Паркинсона заключается в дофаминзаместительной терапии леводопой (L-допа), применение которой не приводит к остановке, прогрессирующей нейродегенерации, а также вызывает появление нежелательных побочных эффектов [3]. Поэтому поиск новых антипаркинсонических средств, позволяющих отсрочить применение Леводопы, является весьма актуальной проблемой фармакологии. Одной из перспективных точек приложения для поиска новых противопаркинсонических препаратов являются метаботропные рецепторы глутамата (mGluRs). По литературным данным известно, что воздействие на эту группу рецепторов позволяет модулировать нейротрансмиссию в базальных ганглиях [4]. Метаботропные рецепторы III группы – mGluR4 способны снижать активность NMDA – рецепторов, чрезмерная активность которых приводит к смерти нервных клеток (феномен эксайтотоксичности) [5]. mGluR III рецепторы расположены на пресинаптических мембранах глутаматергических и ГАМК-эргических нейронов, а значит способны контролировать выделение глутамата и снижать глутаматергическую передачу [6]. Поэтому предположено, что активация этих рецепторов может иметь нейропротективное влияние.

В ЦВТ «ХимПар» синтезировано вещество, являющееся агонистом mGluR4 рецепторов под кодовым шифром – ZC64-0001. Доклинические исследования фармакологической субстанции ZC64-0001 проводились в НИИ «Фармакология живых систем» НИУ БелГУ (г. Белгород).

**Цель исследования.** Изучить нейропротективную эффективность фармацевтической субстанции – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом на мышах с 4-х минутной, 4-сосудистой ишемией головного мозга.

**Материалы и методы исследования.** *Животные:* в исследование было включено 90 крыс линии Wistar, 12-14 недельного возраста, массой 180-220 г., полученных из питомника лабораторных животных «Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» г. Пущино. Животные были разделены на 9 групп по 10 особей. Животных содержали в стандартных условиях, в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории России и санитарными правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29.08.2014г. № 51. и ГОСТ 33215-2014.

*Дизайн исследования:* фармацевтическую субстанцию ZC64-0001 и препарат сравнения Мексидол вводили в исследуемых дозировках внутривенно один раз в день в профилактических и лечебных целях. В профилактических целях исследуемое вещество и препарат сравнения вводили за 30 минут до моделирования ишемии головного мозга (ИГМ) в следу-



ющих дозировках: Мексидол – 100 мг/кг, Мексидол – 200 мг/кг, ZC64-0001 – 3 мг/кг, ZC64-0001 – 10 мг/кг, Мексидол – 100 мг/кг + ZC64-0001 3 мг/кг. При лечебном введении препараты вводили за 30 минут до моделирования ИГМ и далее ежедневно в течение 14 дней в следующих дозировках: ZC64-0001 – 10 мг/кг, Мексидол – 200 мг/кг, ZC64-0001 – 3 мг/кг + Мексидол – 100 мг/кг. Животным контрольной группы исследуемые вещества не вводились. До моделирования ИГМ и на 2, 7 и 14 сутки после, оценивали поведенческие реакции и степень неврологического дефицита у исследуемых животных. На 3 сутки после моделирования ишемии головного мозга (ИГМ) определяли уровень S100b и NSE.

Исследование выполнялось в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени [7]. Нейропротективный эффект ZC64-0001 изучали на модели экспериментальной четырехсосудистой, четырехминутной ишемии головного мозга.

Для оценки нейропротективной эффективности изучаемых веществ использовали следующие методики:

*Балльная шкала оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной* [8].

*«Приподнятый крестообразный лабиринт»* (Panlab Harvard Apparatus LE 846): в течение трех минут регистрировали и оценивали суммарное время нахождения в открытых и закрытых рукавах, количество стоек и свисаний.

*«Инфракрасный монитор активности»* (IR Actimeter – Panlab Harvard Apparatus LE 8825): регистрировали общую активность животных, стереотипность движений, максимальную скорость, общую пройденную дистанцию и время отдыха.

Определяли маркеры повреждения головного мозга S100b и NSE в сыворотке крови животных, повышение которых позволяет выявить и оценить степень повреждения головного мозга. В связи с тем, что

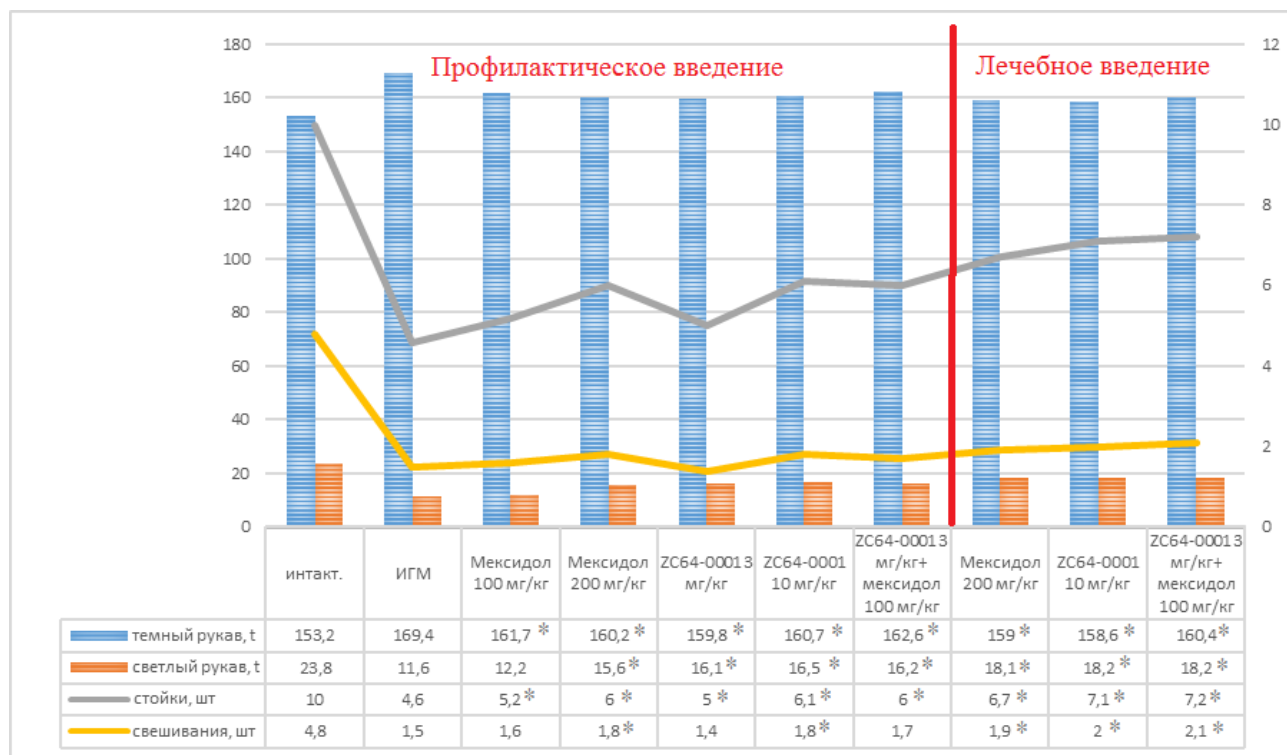
оптимальная концентрация S100b и NSE наблюдается во временном промежутке с 24 часов до 72 часов, кровь брали на 3-и сутки от моделирования патологии.

**Результаты и их обсуждение.** В контрольную группу включались животные с ИГМ, у которых в первые сутки наблюдался неврологический дефицит средней степени тяжести (2-3 балла) по шкале McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной. У крыс с профилактическим и лечебным введением исследуемых препаратов, в первые сутки после моделирования ИГМ регистрировались достоверно более низкие значения неврологического дефицита. Как видно из рисунка 1, в группе животных, получающих ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг в профилактических целях, неврологический дефицит составлял от 1,1 до 2. Через 72 часа после моделирования ИГМ показатели неврологического дефицита в группах с профилактическим введением исследуемых соединений были близки и достоверно отличались от контрольной группы, за исключением группы, которой вводили Мексидол в дозе 100 мг/кг. В группах с лечебным введением исследуемых соединений к 3 суткам показатели были несколько ниже, чем в группах с профилактическим введением и также достоверно отличались от контрольной группы. На 14 сутки в группе с лечебным введением ZC64-0001 3 мг/кг + Мексидола 100 мг/кг наблюдается достоверное снижение неврологического дефицита, тогда как в других группах достоверных различий не было.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПЛК) обращает на себя внимание, что на 2 сутки эксперимента во всех исследуемых группах наблюдается статистически значимое снижение времени пребывания в темном рукаве ПЛК, увеличение времени пребывания животных в светлом рукаве ПЛК, увеличение количества стоек. Как видно из рисунка 1 количество свешиваний в ПЛК достоверно увеличивалось на 2 сутки эксперимента в группах с профилактическим введением

ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг, Мексидола в дозе 200 мг/кг и во всех группах с лечебным введением препаратов в исследуемых дозах по сравнению с данными контрольной группы. К 7-ым и 14-ым суткам также

наблюдается статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров во всех группах профилактического и лечебного введения препаратов по сравнению с контрольной группой.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; «ИГМ» – ишемия головного мозга.

Note: \* –  $p < 0.05$ ; «ИГМ» is cerebral ischemia.

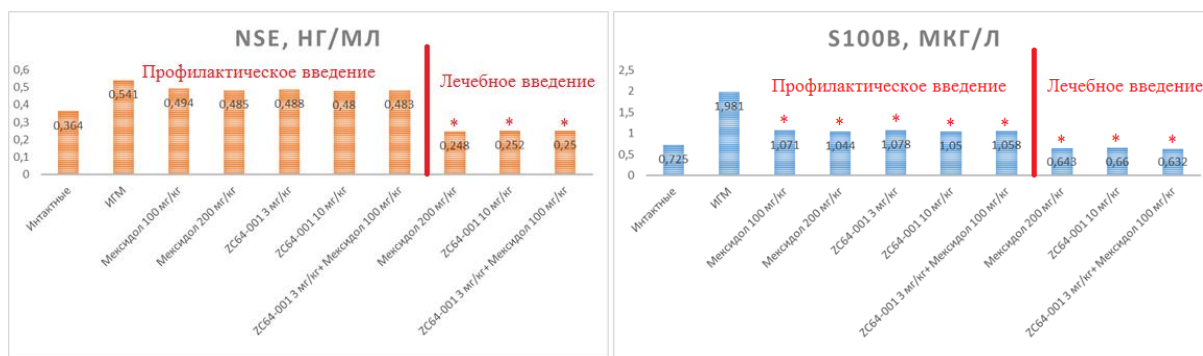
Рис. 1. Влияние введения Мексидола и ZC64-0001 на поведенческую активность животных с ИГМ в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» во 2-е сутки исследования.

Fig. 1. Effect of administration of Mexidol and ZC 64-0001 on the behavioral activity of animals with cerebral ischemia in the “Raised cruciform labyrinth” test on the 2nd day of the study.

Также в ходе эксперимента регистрируется статистически значимое увеличение активности крыс всех групп в тесте актиметрии на инфракрасном мониторе активности, по сравнению с животными из контрольной группы. Например, в группе с профилактическим введением ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг показатель общей активности составил на 7-ые сутки исследования –  $443 \pm 23,32$  ( $p < 0,05$ ), а в контрольной группе –  $414,56 \pm 25,87$ . Исключение составляет лишь максимальная скорость движения, которая статистически значимо увеличивается только в группах с лечебным введением исследуемых препаратов.

При оценке уровня маркеров повреждения головного мозга в экспериментальных группах с введением ZC64-0001 и Мексидола в профилактических и лечебных целях наблюдали повышение концентрации NSE и S100b в сыворотке крови.

Как видно из рисунка 2 уровень S100b и NSE у животных всех групп выше уровня интактных крыс ( $p > 0,05$ ). Значения S100b достоверно ниже у животных всех экспериментальных групп по сравнению с данными контрольной группы (ИГМ) ( $p < 0,05$ ), тогда как уровень NSE достоверно ниже только в группах с лечебным введением исследуемых соединений.



Примечание: \*  $-p < 0,05$ , #  $-p > 0,05$  по отношению к группе крыс и ИГМ; «ИГМ» – ишемия головного мозга.

Note: \*  $-p < 0.05$ , #  $-p > 0.05$  with respect to the group of rats and ИГМ; «ИГМ» is cerebral ischemia.

Рис. 2. Влияние Мексидола и ZC64-0001 на биохимические маркеры повреждения головного мозга при их профилактическом и лечебном введении.

Fig. 2. Effect of Mexidol and ZC 64-0001 on biochemical markers of brain damage during their prophylactic and therapeutic administration.

Таким образом, профилактическое внутрибрюшинное использование ZC64-0001 (3 и 10 мг/кг) и нейропротектора Мексидол (100 и 200 мг/кг) оказывало выраженное нейропротекторное действие, выражающееся в уменьшении выраженности неврологического дефицита; и ускорении исчезновения симптомов паралича, птоза и т. д. Одновременно обнаружено улучшение показателей двигательной активности в ПЛК и тесте актиметрии, а также значительное предотвращение повышения значений NSE и белка S100b в сыворотке крови. Лечебное применение ZC64-0001 (10 мг/кг) и нейропротектора Мексидол (200 мг/кг) в виде ежедневного внутрибрюшинного введения оказывало более выраженное нейропротекторное действие в отношении неврологического дефицита, двигательной активности и маркеров повреждения.

Обращает на себя внимание, что оба препарата оказывали дозозависимое действие, а эффективность сочетанного использования малых доз (ZC64-0001 – 3 мг/кг + Мексидол 100 мг/кг) оказалось сопоставимо с эффектами максимальных изучаемых доз в виде монотерапии.

Для обоснования нейропротекторного эффекта агониста mGluR4 рецепторов – ZC64-0001 необходимо понять патогенез нейродегенеративных процессов. При появлении очага некроза в ишемизированном мозге запускается глутамат-кальциевый каскад (эксайтотоксичность), который проявляется нарастанием концентрации глутамата в межклеточном пространстве и накоплением ионов кальция внутри клетки [9, 10]. Эти процессы после определенных биохимических реакций приводят к некротической смерти нейронов. Ионы кальция поступают внутрь клетки через кальциевые каналы, которые находятся под контролем NMDA-рецепторов [11, 12]. Метаботропные рецепторы III группы, в частности mGluR4 рецепторы снижают активность NMDA-рецептора и, следовательно, риск эксайтотоксичности [13]. Таким образом активация этого подвида рецепторов приводит снижению процессов нейродегенерации.

#### Выводы:

1. ZC64-0001 (3 и 10 мг/кг), как и Мексидол (100 и 200 мг/кг) оказывают нейропротекторную дозозависимую активность, улучшении показателей двига-

тельной активности в ПЛК и тесте активметрии, а также предотвращение повышения значений нейронспецифической енолазы и белка S100b в сыворотке крови.

2. Сочетанное применение малых доз (ZC64-0001 – 3 мг/кг + Мексидол 100 мг/кг) оказалось сопоставимо с эффектами максимальных изучаемых доз в виде монотерапии, а лечебное применение ZC64-0001 (10 мг/кг) и Мексидола (200 мг/кг) оказывало более выраженное нейропротективное действие.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurology*. 2018;75(9):1132-1141. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1264
2. Avdeeva NV, Sidorova SA, Povetkin SV, et al. Positive allosteric modulation of mglur4 receptors as a potential approach to Parkinson's disease treatment proceedings of higher educational institutions. *Medical Laboratory Sciences*. 2018;3(47):194. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2018-3-18>
3. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Levodopa response in later stages of Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2019;1353-8020(19):30470-5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.027
4. Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge G.L, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011;60(7-8):1017-1041. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.022>

5. Zhang Z, Zhang S, Fu P, et al. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184391>

6. Klotz L, Wendler O, Frischknecht R, et al. Localization of group II and III metabotropic glutamate receptors at pre- and postsynaptic sites of inner hair cell ribbon synapses. *FASEB Journal*. 2019;33(12):13734-13746. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201901543R>

7. Спасов АА, Федорчук ВЮ, Гурова НА, и др. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;4:39-45.

8. Ганнушкина ИВ. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000;9:22-27.

9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(2):1-10. DOI:10.3897/rrpharmacology.4.26519

10. Avdeeva NV, Sidorova SA, Gudyrev OS, et al. Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):43-47. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.36565

11. Domin H, Przykaza Ł, Jantas D, et al. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*. 2016;102:276-94. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.025

12. Yao L, Zhou Q. Enhancing NMDA Receptor Function: Recent Progress on Allosteric Modulators. *Neural Plasticity*. 2017;2017:11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2875904>

13. Gülcan HO, Orhan IE. The main targets involved in neuroprotection for the treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(4):509-516. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200131103524>

### References

1. Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neu-*



rology. 2018;75(9):1132-1141. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1264

2. Avdeeva NV, Sidorova SA, Povetkin SV, et al. Positive allosteric modulation of mglur4 receptors as a potential approach to Parkinson's disease treatment proceedings of higher educational institutions. Medical Laboratory Sciences. 2018;3(47):194. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2018-3-18>

3. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Levodopa response in later stages of Parkinson's disease: A case-control study. Parkinsonism and Related Disorders. 2019;1353-8020(19):30470-5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.027

4. Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge G.L, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. Neuropharmacology. 2011;60(7-8):1017-1041. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.022>

5. Zhang Z, Zhang S, Fu P, et al. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(18):4391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184391>

6. Klotz L, Wendler O, Frischknecht R, et al. Localization of group II and III metabotropic glutamate receptors at pre- and postsynaptic sites of inner hair cell ribbon synapses. FASEB Journal. 2019;33(12):13734-13746. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201901543R>

7. Spasov AA, Fedorchuk VU, Gurova NA, et al. Methodological approach to researching neuroprotective activity in experiment. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2014;4:39-45. Russian.

8. Gannushkina IV. Cerebral circulation in different types of circulatory hypoxia of the brain. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2000;9:22-27. Russian.

9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia. Research Results in Pharmacology. 2018;4(2):1-10. DOI:10.3897/rpharmacology.4.26519

10. Avdeeva NV, Sidorova SA, Gudyrev OS, et al. Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists. Research Results in Pharmacology. 2019;5(2):43-47. DOI: 10.3897/rpharmacology.5.36565

11. Domin H, Przykaza Ł, Jantas D, et al. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. Neuropharmacology. 2016;102:276-94. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.025

12. Yao L, Zhou Q. Enhancing NMDA Receptor Function: Recent Progress on Allosteric Modulators. Neural Plasticity. 2017;2017:11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2875904>

13. Gülcan HO, Orhan IE. The main targets involved in neuroprotection for the treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson Disease. Current Pharmaceutical Design. 2020;26(4):509-516. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200131103524>

Статья поступила в редакцию 20.01.2020 г.

Поступила после доработки 03.04.2020 г

Принята к печати 13.05.2020 г.

Received 20 January 2020

Revised 3 April 2020

Accepted 13 May 2020

### Информация об авторе

**Наталья Викторовна Авдеева**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, E-mail: 7400468@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1405-4555.

### Information about the author

**Natalia V. Avdeeva**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, E-mail: 7400468@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1405- 4555.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-7

УДК 616-053.2-009.861:615.214

# Современные возможности применения релиз-активного препарата Тенотен детский в клинической практике вегетативных нарушений у детей

Т.А. Крючкова 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация  
Автор для переписки: Т.А. Крючкова (haraba.tanya@mail.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Среди патологических состояний, встречающихся у детей и подростков, вегетативные нарушения занимают одно из ведущих мест. Развитие синдрома вегетативной дистонии (СВД) обусловлено дисбалансом вегетативной нервной системы. Лечение вегетативных нарушений у детей должно быть комплексным. В последнее время в терапии СВД у детей все чаще применяются лекарственные препараты, обладающие комбинированным действием. К таким лекарственным средствам относится и наш российский препарат нового поколения, созданный ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» – Тенотен детский. **Цель исследования:** Оценка клинической эффективности препарата Тенотен детский при лечении СВД у детей. **Материалы и методы:** В исследование включены 53 ребенка с СВД в возрасте от 5 до 15 лет, наблюдавшихся в городской детской поликлинике № 1 г. Белгорода. Все пациенты с СВД были рандомизированы случайным образом на 2 группы: основная группа пациентов получала препарат ТД; и группа сравнения, пациенты которой принимали препараты ноотропного, успокаивающего и вегетотропного действия в возрастных дозах. Продолжительность лечения в обеих группах составила 1 месяц. Всем пациентам дополнительно назначались физиолечение, массаж и ЛФК. Группы больных не различались по основным демографическим и клиническим показателям. Обследование включало анализ анамнеза заболевания и жизни, клиническое обследование, оценку вегетативной нервной системы и функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Оценка эффективности терапии препаратом ТД оценивали по результатам клинических наблюдений. Результаты нашего исследования обрабатывали с использованием компьютерного пакета программ SPSS Statistica 6.0. **Результаты:** В статье представлены особенности вегетативных нарушений у детей с СВД и результаты анализа сравнительной эффективности различных терапевтических подходов к коррекции нарушений вегетативного статуса у детей. Отмечена эффективность применения современного препарата ТД, созданного на основе релиз-активных (РА) антител (АТ) к мозгоспецифическому белку S-100. **Заключение:** Досто-

верно доказана клиническая эффективность данного препарата в комплексе лечебных мероприятий у детей с СВД. Отсутствие побочных эффектов и нежелательных реакций у детей во время применения ТД позволяют рекомендовать данный препарат для лечения вегетативных нарушений у детей в педиатрической практике с 3-летнего возраста.

**Ключевые слова:** СВД; дети; Тенотен детский

**Для цитирования:** Крючкова ТА. Современные возможности применения релиз-активного препарата Тенотен детский в клинической практике вегетативных нарушений у детей. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):227-237. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-7

# Modern possibilities of using the release-active drug Tenoten for Children in the clinical practice of autonomic disorders in children

Tatyana A. Kryuchkova 

Belgorod State National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Tatyana A. Kryuchkova (haraba.tanya@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Among the pathological conditions found in children and adolescents, vegetative disorders occupy one of the leading places. The development of autonomic dysfunction is due to an imbalance of the autonomic nervous system. Treatment of autonomic dysfunction in children should be comprehensive. Recently, in the treatment of autonomic dysfunction in children and adolescents, drugs with combined action have been increasingly used. Such drugs include our Russian new generation drug, created by LLC "Materia Medica holding" – Tenoten for Children. **The aim of the study:** Evaluation of clinical efficacy of Tenoten for Children (LLC "Materia Medica Holding", Russia) in the treatment of autonomic dysfunctions in children. **Materials and methods:** The study included 53 children with autonomic dysfunctions aged 5 to 15 years, observed in the Children's City Outpatients Clinic № 1 in Belgorod. To assess the effectiveness and safety of treatment of vegetative disorders with a syndrome of dysautonomia all patients were randomly allocated into 2 groups: the main group of patients received Tenoten for Children; and the comparison group took various nootropic, sedative and vegetotropic preparations used traditionally for the treatment of various variants of autonomic disorders in age doses. The duration of treatment in both groups was 1 month. All patients were additionally prescribed physiotherapy, massage and exercise therapy. The groups of patients did not differ in the main demographic and clinical indicators. The examination included an analysis of the history of the antecedent anamnesis, life history, clinical examination, evaluation of the autonomic nervous system and the functional state of the cardiovascular system. The effectiveness of therapy with Tenoten for Children was evaluated by the results of clinical observations. The results of our study were processed using the SPSS Statistica 6.0 computer software package. **Results:** The article presents the fea-

tures of autonomic disorders among children with autonomic disorders and the results of the analysis of the comparative effectiveness of various therapeutic approaches to the correction of the autonomic status in children. Attention is drawn to the efficacy of modern drug Tenoten for Children based on release-active antibodies to S-100 brain-specific protein. **Conclusion:** The clinical efficacy of this drug in the complex of therapeutic measures in children with autonomic disorders has been reliably proved. No side effects and other adverse reactions in children during the use of Tenoten for Children allows to recommend this drug for the treatment of autonomic disorders in children pediatric practice from 3 years of age.

**Keywords:** autonomic dysfunction; children; Tenoten for Children

**For citation:** Kryuchkova TA. Modern possibilities of using the release-active drug Tenoten for Children in the clinical practice of autonomic disorders in children. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):227-237. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-7

**Введение.** Проблема вегетативных нарушений у детей является одной из наиболее актуальных в педиатрии. За последнее время отмечается тенденция к увеличению вегетативных расстройств у детей различного возраста. Это связано с их очень большой распространенностью и немалым риском перехода в хронические заболевания различных органов и систем организма. По данным разных авторов распространенность вегетативных дисфункций у детей довольно значительна и колеблется от 15-29,1% до 80-82%, встречаясь в 2,5 раза чаще у девочек, чем у мальчиков [1, 2, 3]. По данным С.Б. Шваркова [4] вегетативные расстройства отмечаются практически у всех детей, особенно часто у подростков. По сравнению со взрослыми у детей с вегетативными расстройствами возникают более выраженные соматические расстройства. При СВД проявляются практически все формы нарушения вегетативной регуляции [2, 3, 5, 6, 7]. Как показала практика, в развитии вегетативных расстройств у детей играют значение многие факторы. Среди них ведущая роль отводится наследственно-конституциональной предрасположенности, передаваемая чаще от матери по аутосомно-доминантному типу. Такие отягощающие факторы в перинатальном анамнезе как различная патология течения беременности и родов у матери; гипоксия плода, родовые травмы и травмы спинного мозга

у плода во время родов; инфекционные заболевания ребенка в первые недели жизни, как правило, способствуют возникновению поведенческих и эмоциональных расстройств в сочетании с выраженной вегетативной симптоматикой у детей в дальнейшем их развитии [3, 8]. Поэтому СВД – это мультифакториальное заболевание, обусловленное нарушением вегетативной регуляции всех органов и систем, обменных процессов организма с психоэмоциональными нарушениями [5, 9].

Вегетативный дисбаланс характеризуется прежде всего функциональными расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы (функциональные нарушения ритма сердца, кардиалгии, лабильная артериальная гипертензия) [7, 10, 11, 12], а также желудочно-кишечного тракта (диспепсия, запоры, диарея), органов дыхания (одышка) и других систем организма [10]. Среди проявлений СВД всегда можно выделить ведущий клинический синдром и сопутствующие вегетативные проявления.

При назначении лечения необходимо учитывать многие факторы: этиологию, исходный вегетативный тонус, реактивность организма и ведущие клинические синдромы. Поэтому терапия СВД у детей должна быть комплексной, индивидуальной и продолжительной. Лечение включает немедикаментозные и медикаментозные методы [3, 9, 10]. Большое внимание уде-



ляется нормализации образа жизни ребенка. Дети с СВД должны получать полноценное питание с достаточным количеством минеральных веществ и витаминов. Рекомендуются правильный распорядок дня, закаливающие процедуры, прогулки на свежем воздухе, достаточный сон [3, 6]. Цель лекарственной терапии СВД – это создание баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС [13]. Для лечения проявлений вегетативного дисбаланса у детей необходимо применять лекарственные средства, обладающие наименьшими побочными свойствами. К таким препаратам относятся препараты растительного происхождения, препараты калия, магния и кальция, энерготропные препараты и витамины [14]. Так же для лечения СВД широко препараты ноотропного действия, улучшающие кровообращение и обменные процессы в головном мозге, а также повышающие его устойчивость к гипоксии, тем самым способствующие улучшению памяти и концентрации внимания у детей, что, несомненно, очень важно для процесса обучения [15, 16]. Пациенты с выраженными клиническими проявлениями вегетативных дисфункций трудно поддаются лечению и требуют одновременного назначения нескольких препаратов. Однако в лечении детей и подростков с СВД в качестве монотерапии препаратами выбора являются средства, обладающие комбинированным действием без побочных эффектов [17]. К таким лекарственным средствам относится препарат нового поколения – Тенотен детский (ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»), обладающий одновременно ноотропным, вегетотропным и успокаивающим свойствами. ТД содержит сверхмалые дозы аффинноочищенных антител к белку S-100. Он создан на основе инновационной технологии в результате открытия нового физического феномена, получившего название «Релиз-активность». Этот термин означает высвобождение активности исходного вещества в процессе многократного уменьшения концентрации, в результате которого вещество не исчезает, а переходит

в иную, релиз-активную форму. Препараты, полученные на основе такой технологии, называются релиз-активными и могут применяться в различных отраслях медицины [18].

Входящие в состав ТД РА АТ S-100 модифицируют функциональную активность мозгоспецифического белка S100, оказывая регулирующее влияние на различные структуры ЦНС: ионные каналы, рецепторы [18, 19]. Модулируя активность белка S100, нормализуются метаболизм (питание, рост) и функции (проведение по волокну импульса и передача его по синаптическому волокну) нейрона. Таким образом, прием данного препарата улучшает процессы запоминания ребенка, концентрацию внимания и усидчивость (ноотропное действие ТД). Кроме того, нормализуя уровень нейромедиаторов мозга, ТД восстанавливает нарушенные процессы активации, торможения и вегетативный гомеостаз, что проявляется в успокаивающем и вегетотропном действиях ТД [2, 4].

За прошедшее десятилетие был накоплен большой опыт успешного применения ТД во многих клиниках, который показал ряд преимуществ данного препарата в лечении не только вегетативных дисфункций у детей [2, 16, 17, 20, 21]. Это единственный препарат, сочетающий в себе успокаивающий, вегетотропный и ноотропный эффекты, который может решать сразу несколько проблем в лечении вегетативного дисбаланса у детей. В отличие от других успокаивающих препаратов, он не вызывает седативного эффекта, заторможенности, расстройств сна и перевозбуждения организма. У детей различного возраста при лечении многих патологических состояний даже при длительном приеме ТД отсутствовали побочные эффекты. ТД может назначаться детям при СВД; нарушениях поведения с проявлениями чрезмерной подвижности, импульсивности, с сочетанной соматической патологией [4]. Также данный препарат успешно применяется при нарушениях адаптации у детей, связанных с привыканием к новому коллективу и большими школьными нагруз-

ками; повышенной нервной возбудимости, вызванной особенностями темперамента или типами реагирования центральной нервной системой (ЦНС) [3]; при психоэмоциональных нарушениях, возникающих в кризисные возрастные периоды; у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) для облегчения симптомов и др. состояниях [22, 23].

Таким образом, у данного препарата наблюдается очень высокий терапевтический потенциал, который, без сомнения, необходимо использовать для лечения у детей с различной патологией, сопровождающейся вегетативными нарушениями. Это и определило цель и задачи нашего исследования.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Тенотен детский (ООО «Материя Медика Холдинг», Россия) при лечении СВД у детей.

**Материалы и методы исследования.** Проведено сравнительное изучение эффективности применения препарата Тенотен детский при лечении СВД у детей.

Исследование проводилось на базе городской детской поликлиники № 1 г. Белгорода. Под нашим наблюдением находилось 53 ребенка в возрасте от 5 до 15 лет с подтвержденным клинически диагнозом СВД. Из них девочек было значительно больше 33 (62%), чем мальчиков 20 (38%). Для оценки эффективности и безопасности терапии вегетативных нарушений с СВД все пациенты были рандомизированы случайным образом на 2 группы: 1-я (n=26) основная группа пациентов получала препарат ТД, в состав которого входят РА АТ к мозгоспецифическому белку S-100, по 1 таблетке 2 раза в день под язык; и 2-я, группа сравнения (n=27), пациенты которой принимали различные препараты метаболического, ноотропного, успокаивающего и вегетотропного действия, применяющиеся традиционно для лечения различных вариантов течения СВД (пирacetam, глицин, фенибут, беллоид) в возрастных дозах. Продолжительность лечения в обеих группах составила 1 месяц.

Всем пациентам дополнительно назначалась фитотерапия, массаж и ЛФК. А также физиолечение: при ваготонии электрофорез на воротниковую зону с 5% раствором хлористого кальция, при симпатикотонии – электрофорез с 2% раствором эуфиллина. Группы больных не различались по основным демографическим и клиническим показателям. Обследование включало сбор и анализ анамнеза заболевания и жизни, клиническое соматическое обследование. Для оценки ВНС и функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) применяли определение исходного вегетативного тонуса (ИВТ) по модифицированной таблице А.М. Вейна, адаптированной для детского возраста с учетом анамнестических данных и субъективных жалоб, и электрокардиографию (ЭКГ).

Оценку эффективности терапии препаратом ТД мы оценивали по результатам клинических наблюдений: по влиянию ТД на продолжительность, степень тяжести вегетативных нарушений, нормализацию вегетативного гомеостаза у испытуемых детей, а также по оценке нежелательных и побочных реакций терапии исследуемого препарата в процессе лечения.

Результаты исследования обрабатывали с использованием компьютерного пакета программ SPSS Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США), основанных на попарном сравнении всех измерений двух групп и получении ответа о статистической значимости различий сравниваемых групп в форме вероятности (p).

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного анализа антенатального анамнеза установлено, что практически у всех испытуемых пациентов (92,5%) в анамнезе отмечалась та или иная патология во время беременности у их матерей. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) выявлена в анамнезе у 49% матерей детей из основной и 40,3% у матерей детей из группы сравнения; токсикозы первой или второй половины беременности – у 21% матерей детей из основной и 17,3% у матерей детей из группы сравнения; нефропатия – у 5,7%

матерей детей из основной и у 13,2% матерей детей из группы сравнения; острые респираторные вирусные заболевания в течение беременности у 9,4% матерей детей из основной и 3,2% у матерей детей из группы сравнения соответственно. Почти у половины (43,4%) всех обследованных детей из обеих групп после рождения отмечалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

При включении в исследование у всех детей отмечались клинические симптомы, характерные для СВД. Оценка ВНС позволила выявить различные варианты СВД (симпатикотонического, ваготонического или смешанного типа) различной степени тяжести. Установлено, что больше всего среди всех обследованных пациентов были дети с СВД по ваготоническому типу (40% детей основной и 41,3% детей группы сравнения). И примерно одинаковое количество детей имели СВД по симпатикотоническому (32,2% детей основной и 31,1% детей в группе сравнения) и смешанному типам (27,8% детей основной и 27,6% детей в группе сравнения соответственно).

В результате проведенных клинических исследований установлено, что все пациенты предъявляли примерно одинаковые жалобы астеновегетативного характера. Основными жалобами явились головные боли в лобно-височных областях (62,3% детей основной и 59,3% детей в группе сравнения); головокружения (34,6% детей основной и 40,7% детей в группе сравнения); эмоциональная лабильность и нарушения сна (34,6% детей основной и 39,3% детей в группе сравнения); слабость и повышенная утомляемость (30,1% детей основной и 29,6% детей в группе сравнения); а также кардиалгии и ощущения перебоев в области сердца (19,2% детей основной и 22,2% детей в группе сравнения). Клинические проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) в виде периодических запоров, тошноты, метеоризма и частых болей в животе встречались чаще у пациентов из группы сравнения: у 26,4% детей из основной группы и у 32,1% детей из группы сравнения соответственно. По-

вышенная потливость ладоней, стоп, стойкий красный дермографизм у обследованных детей в обеих группах встречались практически с одинаковой частотой – у 22,6% пациентов из основной группы и у 24,5% детей из группы сравнения. Кризовые состояния в анамнезе не встречались ни у одного из обследованных детей.

При измерении АД мы определяли отклонения в виде артериальной гипертензии до 160-170/90-100 мм рт. ст. в основном в группе детей старшего школьного возраста (с 12 до 15 лет включительно) с практически одинаковой частотой встречаемости в обеих группах испытуемых пациентов: у 19,2% детей основной группы и у 20,7% детей из группы сравнения.

В структуре патологических изменений со стороны ЭКГ у 6 (23,1%) обследуемых детей из основной группы отмечались синусовые аритмии (у 3 детей (11,1%) из группы сравнения); у 4 детей (15,4%) основной группы (у 5 детей из группы сравнения – 18,5%) – синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) и у 6 детей основной группы (23,1%) и у 9 детей из группы сравнения (33,3%) – блокада правой ножки пучка Гиса.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов из обеих групп достоверно чаще ( $p<0,05$ ) встречалась патология со стороны органов пищеварения (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит, СРК) по сравнению с выявленной патологией со стороны других органов и систем. Так хронические заболевания органов пищеварения у испытуемых больных из обеих групп встречались примерно с одинаковой частотой – 32 % у детей из основной группы и 34% соответственно у детей из группы сравнения. Патология со стороны ЛОР-органов (хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин и аденоиды 1-2 ст.) была диагностирована примерно у 15,4% детей из основной группы и у 18,5% пациентов из группы сравнения. А патология опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки, сколиоз позвоночника) встречалась достоверно чаще у детей из основной группы – 30,8% по сравнению с пациентами из группы сравнения – 11,1% ( $p<0,001$ ).

Оценка клинической эффективности препаратом ТД осуществлялась после проведения основного курса лечения через 1 месяц. Оценка нежелательных реакций терапии осуществлялась в соответствии с критериями ВОЗ. При этом учитывалось мнение врача, пациента и его родителей. По окончании курса лечения у всех обследованных нами детей в обеих группах отмечался положительный клинический эффект от проведенной терапии (таблица).

Результаты исследования показали достоверное ( $p<0,01$ ) уменьшение числа

жалоб астеновегетативного и невротического характера практически у всех испытуемых пациентов в обеих группах. Однако положительная динамика со стороны жалоб (головная боль, повышенная утомляемость, кардиалгии, ощущение перебоев в сердце, эмоциональная лабильность) отмечалась у пациентов основной группы уже к 9-10-му дню от начала лечения ТД, а у больных детей в группе сравнения только к концу 16-17-го дня лечения.

Таблица

**Частота основных проявлений СВД у обследованных пациентов на фоне лечения препаратом ТД**

Table

**Frequency of the main manifestations of autonomic dysfunction in the examined patients on the background of drug Tenoten for Children therapy**

| Основные симптомы СВД                                             | Основная группа (n=26) |                   | Группа сравнения (n=27) |                   |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|                                                                   | До лечения (%)         | После лечения (%) | До лечения (%)          | После лечения (%) |
| Головная боль                                                     | 62,3                   | 7,7***            | 59,3                    | 14,8*             |
| Головокружение                                                    | 34,6                   | 0,27*             | 40,7                    | 3,7**             |
| Повышенная утомляемость и слабость                                | 30,1                   | 7,7***            | 29,6                    | 3,7**             |
| Боли в области сердца и ощущение перебоев в работе сердца         | 19,2                   | 3,8***            | 22,2                    | 7,4**             |
| Повышение АД до 160-170/90-100 мм рт. ст.                         | 19,2                   | 3,8***            | 20,7                    | 7,4**             |
| СРРЖ                                                              | 15,4                   | 7,7*              | 18,5                    | 7,4*              |
| Синусовые аритмии                                                 | 23,1                   | 3,8***            | 11,1                    | 3,7**             |
| Блокада правой ножки пучка Гиса                                   | 23,1                   | 15,4*             | 33,3                    | 14,8*             |
| Нарушение сна                                                     | 34,6                   | 0***              | 39,3                    | 14,8**            |
| Боли в животе                                                     | 27                     | 0***              | 33,3                    | 11,1*             |
| Запоры и метеоризм                                                | 27                     | 3,8***            | 33,3                    | 7,4**             |
| Повышенная потливость ладоней, стоп, стойкий красный дермографизм | 38,5                   | 7,7***            | 40,7                    | 29,6**            |

Примечание: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ .

Note: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ .

Месячный курс монотерапии ТД позволил добиться достоверно ( $p<0,05-0,001$ ) положительной динамики также со стороны ИВТ и вегетативной реактивности по сравнению с традиционной терапией вегетативных дисфункций у детей. ТД, подавляя чрезмерную активность симпатического

отдела ВНС и уменьшая проявления преобладания реакций организма со стороны парасимпатического отдела, способствовал восстановлению баланса между двумя отделами ВНС, обеспечивая тем самым вегетотропный эффект. По завершении монотерапии ТД через 1 месяц с высо-



кой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) нормализовались показатели вегетативного тонуса с тенденцией к эйтонии у большинства пациентов.

В процессе терапии у большинства детей основной группы, принимавших препарат ТД, показатели АД к окончанию курса лечения стабилизировались и соответствовали возрастным нормам, и также достоверно отмечалось ( $p < 0,05-0,001$ ) восстановление синусового ритма и снижение распространенности СРРЖ.

Результаты нашего наблюдения показали достоверное ( $p < 0,01-0,001$ ) уменьшение клинических проявлений СРК в виде запоров, тошноты и метеоризма в обеих группах пациентов. Однако боли в животе, полностью исчезли к окончанию курса терапии лишь у детей из основной группы, получавших в течение 1 месяца монотерапию ТД. Среди детей, получавших традиционное лечение другими препаратами, положительная динамика вышеперечисленных показателей была менее выражена.

Ноотропный эффект действия препарата ТД в виде нормализации сна, улучшения настроения, повышения концентрации внимания и памяти проявился уже к концу второй недели практически у всех испытуемых детей основной группы (77,3%), что было достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с результатами лечения больных детей из группы сравнения. Уменьшение выраженности психоэмоциональных проявлений СВД и улучшение памяти отмечались лишь на 20-й день лечения у 56,3% детей, не принимавших ТД, из группы сравнения.

Каких-либо побочных явлений и нежелательных реакций в процессе лечения препаратом ТД не наблюдалось ни у одного больного из основной группы пациентов. Тогда как в группе сравнения у одного ребенка была аллергическая реакция в виде покраснения и зуда кожных покровов на прием пираретама, и у 2 детей – нежелательная реакция в виде многократной рвоты во время лечения препаратом фенибут.

**Заключение.** Полученные результаты позволили сделать нам следующие выводы:

1. Показана высокая эффективность препарата ТД, оказывающего анксиолитическое, вегетостабилизирующее и ноотропное действия, в виде монотерапии при лечении СВД у детей различного возраста.

2. ТД восстанавливает нарушенные процессы вегетативного гомеостаза в организме, что проявляется в успокаивающем и вегетотропном действиях.

3. Положительный эффект от применения ТД наступал в более ранние сроки от момента начала терапии и способствовал восстановлению баланса между двумя отделами ВНС за более короткий срок, что благоприятно сказывалось на качестве жизни пациентов.

4. ТД характеризуется хорошей переносимостью, не имеет побочных проявлений, нежелательных реакций и хорошо переносится детьми.

5. Полученные результаты клинического исследования сравнительной эффективности и безопасности препарата ТД для лечения СВД у детей доказывают, что ТД отвечает всем клиническим требованиям при лечении вегетативных нарушений у детей.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата ТД для лечения СВД у детей с различными вариантами течения. Достоверные положительные изменения показателей вегетативной регуляции свидетельствуют о вегетотропном действии ТД, его способности восстановлению баланса между двумя отделами ВНС уже на 2 неделе терапии. ТД способствует полноценной и гармоничной работе нервной системы, улучшает концентрацию внимания и память у детей, что демонстрирует его выраженное ноотропное действие. Это единственный препарат с высоким профилем безопасности, сочетающий в себе успокаивающие, вегетотропные и ноотропные свойства, решая,

тем самым, сразу несколько проблем пациентов. Полученные данные подтверждают эффективность данного препарата в клинической медицине и позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии в педиатрической практике для лечения СВД у детей разных возрастных групп.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Козлова ЛВ, редактор. Вегетативная дисфункция у детей и подростков. М: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
2. Галактионова МЮ, Пан ИР. Эффективность использования препарата «Тенотен детский» при лечении синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. Педиатрия. 2010;89(1):87-91.
3. Бабцева АФ, Романцова ЕБ, Чупак ЭЛ, и др. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. Учебное пособие. Благовещенск; 2014.
4. Шварков СБ. Современная концепция о вегетативных расстройствах и их классификация. Педиатрия. 2003;2:108-109.
5. Вейн АМ. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.
6. Неудахин ЕВ. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения. Практика педиатра. 2008;3:5-10.
7. Морено ИГ, Неудахин ЕВ, Иванова СВ, и др. Роль вегетативных и гормонально-метаболических расстройств в развитии первичной артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением. Педиатрия. 2016;95(3):31-38.
8. Русая ВВ, Воробьева ОВ. Возможности применения успокаивающих средств в педиатрической практике. Российский медицинский журнал. 2017;5:387-392.
9. Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. Педиатрия. 2012;91(2):93-101.
10. Неудахин ЕВ, Морено ИГ. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(5):28-37.
11. Kubzansky LD. Sick at heart: the pathophysiology of negative emotions. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2007;74(1):67-72. DOI: 10.3949/ccjm.74.suppl\_1.s67
12. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders; Physiological aspects, "From-mice-to-man". Scandinavian Cardiovascular Journal. 2007;35:163-172. DOI: <https://doi.org/10.1080/cdv.35.3.163.172>
13. Кондюрина ЕГ, Зеленская ВВ, Елкина ТН, и др. Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей. Лечащий врач. 2010;6:83-85.
14. Коровина НА, Творогова ТМ, Захарова ИН, и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008;6:21-29.
15. Беляева ЛМ, Король СМ, Колупаева ЕА. Место и роль ноотропных препаратов в педиатрии. ARS Medica. 2011;3:52-63.
16. Майданник ВГ, Митюрёва ИО, Мисюра ЛП, и др. Використання тенотену у комплексному лікуванні вегетативних дисфункцій у дітей. Современная педиатрия. 2011;35(1):99-103.
17. Лобов МА, Борисова МН, Осипова ОВ, и др. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии. Педиатрия. 2008;87(5):107-109.
18. Эпштейн ОИ. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Издательство РАМН; 2017.
19. Эртузун ИА. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование) [диссертация]. Томск; 2012.
20. Корабельникова ЕА. Опыт применения препарата Тенотен детский – для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор

результатов клинических исследований. Педиатрия. 2014;93(6):163-169.

21.Остроухова ИП, Зубов ЕВ. Эффективность препарата Тенотен детский в терапии лабильной артериальной гипертензии у детей. Эффективная фармакотерапия. 2014;16:12-20.

22.Хлыповка ЮН, Плоскирева АА, Яцышина СБ. Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптационно-компенсаторных реакций при острых респираторных инфекциях у детей и терапевтические подходы к ее коррекции. Педиатрия. 2017;96(4):28-34.

23.Шульга МА. Особенности терапии при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью [Интернет]. Молодой ученый. 2015 [дата обращения: 28.09.2018];19:313-315. URL: <https://moluch.ru/archive/99/22286/>

### Reference

1. Kozlova LV, editor. Autonomic dysfunction in children and teenagers. M: GEOTAR-media; 2008. Russian.

2. Galaktionova MYu, Pang IR. Efficiency of use of the medicine "Tenoten for Children" in the treatment of a syndrome of dysautonomia in children and teenagers. *Pediatr*. 2010;89(1):87-91. Russian.

3. Babtseva AF, Romantsova EB, Chupak EL, et al. A syndrome of dysautonomia in children and teenagers. Study guides. Blagoveshchensk; 2014. Russian.

4. Shvarkov SB. The modern concept about autonomic disturbances and their classification. *Pediatr*. 2003;2:108-109. Russian.

5. Vane AM. Autonomic disturbances. Clinic, diagnostics, treatment. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. Russian.

6. Neudakhin EV. The main concepts of a syndrome of dysautonomia in children and the principles of treatment. *Praktika pediatria*. 2008;3:5-10. Russian.

7. Moreno IG, Neudakhin EV, Ivanova SV, et al. Autonomic and hormonal-metabolic disorders role in primary arterial hypertension development in children and adolescents with obesity. *Pediatr*. 2016;95(3):31-38. Russian.

8. Rusaya VV, Vorobyova OV. Possibilities of using sedatives in pediatric practice. *Russian Medical Journal*. 2017;5:387-392. Russian.

9. Zavadenko NN, Nesterovsky YuE. Clinical manifestations and treatment of a syndrome of autonomic dysfunction in children and teenagers. *Pediatr*. 2012;91(2):93-101. Russian.

10.Neudakhin EV, Moreno IG. Deepening the understanding of some mechanisms of the formation of chronic stress. Questions of practical pediatrics. 2016;11(5):28-37. Russian.

11.Kubzansky LD. Sick at heart: the pathophysiology of negative emotions. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2007;74(1):67-72. DOI: 10.3949/ccjm.74.suppl\_1.s67

12.Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders; Physiological aspects, "From-mice-to-man". *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2007;35:163-172. DOI: <https://doi.org/10.1080/cdv.35.3.163.172>

13.Kondyurina EG, Zelenskaya VV, Elkina TN, et al. Prevention and correction of autonomic disorders in children. *Lechashchiy vrach*. 2010;6:83-85. Russian.

14.Korovina NA, Tvorogova TM, Zakharova IN, et al. Efficiency of energy-tropic therapy in vegetative dystonia with cardiac changes in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;6:21-29. Russian.

15.Belyaeva LM, King SM, Kolupaeva EA. The place and role of nootropic drugs in pediatrics. *ARS Medica*. 2011;3:52-63. Russian.

16.Maydannik VG, Mityuryaeva IO, Missouri LI, et al. Use of a Tenoten in a complex treatment of autonomic disturbances in children. *Modern pediatrics*. 2011;35(1):99-103. Ukrainian.

17.Lobov MA, Borisova MN, Osipova OV, et al. Monotherapy with the medicine "Tenoten for Children" in a syndrome of dysautonomia. *Pediatr*. 2008;87(5):107-109. Russian.

18.Epstein OI. Release activity (a modern view on homeopathy and not homeopathy). M.: RAMS Publishing House; 2017. Russian.

19.Ertuzun IA. The mechanisms of anxiolytic and antidepressant action of Tenoten (experimental study) [dissertation]. Tomsk; 2012. Russian.

20.Korabelnikova EA. Experience of use of the medicine Tenoten for Children for correction of autonomic disturbances in children: review of results of clinical trials. *Pediatr*. 2014;93(6):163-169. Russian.

21.Ostroukhova IP, Zubov EV. Effectiveness of the medicine Tenoten for Children in the therapy of instable arterial hypertension in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;16:12-20. Russian.

22.Khlypovka YuN, Ploskireva AA, Yatsyshina SB. Neurovegetative dysfunction during the period of tension of adaptive-compensatory reactions in acute respiratory infections in chil-

dren and therapeutic approaches to its correction. *Pediatrics*. 2017;96(4):28-34. Russian.

23. Shulga MA. Features of therapy for attention deficit hyperactivity disorder [Internet]. *Molodoy uchenyy*. 2015 [cited 2018 September 28];19:313-315. Russian. Available from: <https://moluch.ru/archive/99/22286/>

Статья поступила в редакцию 14.05.2019 г.

Поступила после доработки 11.09.2019 г

Принята к печати 15.11.2019 г.

Received 14 May 2019

Revised 11 September 2019

Accepted 15 November 2019

### Информация об авторе

**Татьяна Алексеевна Крючкова**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: [haraba.tanya@mail.ru](mailto:haraba.tanya@mail.ru), ORCID: 0000-0002-6903-2524.

### Information about the author

**Tatyana A. Kryuchkova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of childhood surgical diseases of the Belgorod State National Research University, E-mail: [haraba.tanya@mail.ru](mailto:haraba.tanya@mail.ru), ORCID: 0000-0002-6903-2524.





DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8

УДК 616.248-053.2

# Оксид азота в выдыхаемом воздухе как предиктор эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей

И.В. Нефедов , И.Н. Шишиморов , О.В. Магницкая

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация

Автор для переписки: И.В. Нефедов (tip2003@inbox.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Оксид азота в выдыхаемом воздухе на сегодняшний день является одним из обсуждаемых маркеров аллергического воспаления респираторного тракта, оценку которого предлагается использовать как в качестве критерия диагностики астмы, так и эффективности проводимой базисной терапии. В статье рассмотрена предиктивная способность мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе относительно уровня контроля и вероятности развития обострений бронхиальной астмы (БА) у детей на фоне базисной терапии. **Цель исследования:** Оценить предсказательную способность ежемесячного мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе относительно достижения контроля и возможного развития обострений у детей с неконтролируемой БА на фоне усиления базисной терапии. **Материалы и методы:** В исследовании проводилась ежемесячная оценка уровня NO в выдыхаемом воздухе портативным анализатором оксида азота NObreath, (Bedfont.Scientific.Ltd., Великобритания) у 111 детей (средний возраст  $13,8 \pm 2,1$  лет) с БА. Все пациенты находились на базисной терапии и на момент включения в исследование были переведены на 3 ступень (GINA, 2018) терапии БА. Для ежемесячной регистрации уровня контроля БА использовался опросник ACQ-5. В зависимости от исходного уровня FeNO были выделены 2 подгруппы пациентов: 1 подгруппа ( $n=50$ ),  $\text{FeNO}=36\text{--}49$  ppb; 2 подгруппа ( $n=61$ ),  $\text{FeNO} \geq 50$  ppb. Полученные данные были обработаны с помощью ROC-анализа внутри каждой подгруппы и в общей когорте пациентов. **Результаты:** Исходный уровень FeNO не обладает прогностической способностью для оценки контроля БА через 3 месяца терапии и развития обострений БА в течение этого времени. Мониторинг уровня оксида азота через 1 месяц позволяет прогнозировать развитие обострения БА, а через 2 месяца – как развитие обострения БА, так и достижение контроля БА к 3 месяцу наблюдения. Предиктивная способность мониторинга FeNO была достоверной в подгруппе 2. **Заключение:** Мониторинг FeNO может использоваться для принятия решений об изменении базисной терапии астмы у отдельных групп пациентов. Необходимы дальнейшие длительные исследования для оценки

прогностической ценности динамического контроля FeNO у детей с бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; мониторинг FeNO; диагностика; прогнозирование

**Для цитирования:** Нефедов ИВ, Шишиморов ИН, Магницкая ОВ. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как предиктор эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):238-248. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8

## Exhaled nitric oxide as a predictor of the effectiveness of basic therapy for bronchial asthma in children

Igor V. Nefedov , Ivan N. Shishimorov , Olga V. Magnitskaya 

Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia  
*Corresponding author: Igor V. Nefedov (tip2003@inbox.ru)*

### Abstract

**Background:** The article discusses the predictive ability of monitoring nitric oxide in exhaled air relative to the level of control and the likelihood of developing exacerbations of bronchial asthma in children with basic therapy. According to many researchers, nitric oxide in exhaled air today is one of the markers of allergic inflammation of the respiratory tract, the assessment of which is proposed to be used as a criterion for both the diagnosis of asthma and the adequacy of the basic therapy. **The aim of the study:** To evaluate the predictive ability of monthly monitoring of nitric oxide in exhaled air regarding the achievement of control and the possible development of exacerbations in children with uncontrolled bronchial asthma with increased basic therapy. **Materials and methods:** There were assessed FeNO monthly levels in expired air (the portable NObreath nitric oxide analyzer – Bedfont Scientific.Ltd., UK) in 111 children (mean age  $13.8 \pm 2.1$  years) with asthma. All patients were on basic therapy and at the time of inclusion in the study were transferred to stage 3 (GINA, 2018) asthma therapy. The ACQ-5 questionnaire was used to record asthma control levels monthly. Depending on the initial FeNO level, 2 subgroups of patients were distinguished: 1 subgroup ( $n = 50$ ),  $\text{FeNO} = 36\text{--}49$  ppb; 2 subgroup ( $n = 61$ ),  $\text{FeNO} \geq 50$  ppb. The obtained data were processed using ROC analysis within each subgroup and in the general cohort of patients. **Results:** The initial FeNO level does not have a prognostic ability to assess asthma control after 3 months of therapy and the development of asthma exacerbation during this time. Monitoring of nitric oxide level after 1 month allows us to predict the development of exacerbation of asthma, and after 2 months – as the development of exacerbation of asthma, and achieve control of asthma by 3 months of observation. The predictive ability to monitor FeNO was significant in subgroup 2. **Conclusion:** FeNO monitoring can be used to make decisions about changing basic asthma therapy in individual patient groups. Further

studies are needed to assess the prognostic value of the dynamic control of FeNO in children with asthma.

**Keywords:** bronchial asthma; FeNO monitoring; diagnosis; prediction

**For citation:** Nefedov IV, Shishimorov IN, Magnitskaya OV. Exhaled nitric oxide as a predictor of the effectiveness of basic therapy for bronchial asthma in children. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):238-248. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8

**Введение.** Достижение контролируемого течения бронхиальной астмы в реальной клинической практике составляет примерно 50%. Одним из возможных путей повышения эффективности базисной терапии бронхиальной астмы является разработка маркерориентированных алгоритмов её коррекции. Оксид азота является сигнальной молекулой, продуцируемой клетками респираторного эпителия [1], обнаруживается при выдохе и обладает свойством расширять сосуды и бронхи [2]. NO синтезируется из L-аргинина индуцибельными ферментами NO-синтазы в ответ на воспалительные цитокины и присутствует в выдыхаемом воздухе [3]. Значение FeNO в качестве маркера воспаления дыхательных путей и возможности его использования в качестве критерия оценки эффективности при астме у детей рассматривалось в предшествующих исследованиях [4-7]. Однако, результаты этих исследований были неоднозначными.

За счет неинвазивности метода FeNO может количественно отображать степень воспаления дыхательных путей при лечении детей с астмой [8]. В то же время анамнез болезни со слов родителей и спирометрия могут оказаться недостаточными для диагностики и лечения у таких пациентов [9]. Ряд зарубежных исследований показал, что спирометрия и, в частности, показатель ОФВ<sub>1</sub> у детей с симптомами неконтролируемого течения БА и астмой различной тяжести часто может быть в пределах нормы [10, 11]. Оценка эозинофилов в периферической крови также не может быть использована в качестве однозначного критерия для лечения и диагностики БА [12]. Определение специфичных генетических профилей для предсказания реакции на лечение астмы не показало высокой эффективности в последних ис-

следованиях у детей [13]. Клинические данные свидетельствуют о том, что показатель оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе можно использовать для определения воспаления дыхательных путей с высокой специфичностью и чувствительностью [14, 15, 16]. Динамический мониторинг оксида азота может быть более информативным для диагностики и прогноза бронхиальной астмы [17, 18]. Некоторые исследования отмечают снижение уровня оксида азота на фоне противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами в течение 1 недели [19, 20].

**Цель исследования.** Целью исследования являлась оценка предиктивной способности FeNO-мониторинга относительно достижения контроля и риска развития обострений у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне изменения базисной терапии.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 111 детей обоего пола (м=83; ж=28) в возрасте 13,8±2,1 лет с верифицированным диагнозом «Бронхиальная астма, атопическая форма, неконтролируемое течение (ACQ5>1,5)». Все пациенты исходно в течение минимум 3 месяцев до момента включения в исследование получали базисную терапию второй ступени и были переведены на ступень 3 («step up») в соответствии с GINA-2018. Всем пациентам проводился ежемесячный мониторинг уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора оксида азота NObreath, (Bedfont.Scientific.Ltd., Великобритания). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Родители всех участников исследования подписали форму информиро-

ванного согласия. Критерием включения в исследование был исходный уровень  $\text{FeNO} \geq 36$  ppb. В течение 12 недель производилась регистрация обострений и ежемесячная оценка уровня контроля в соответствии с опросником ACQ-5. Результаты обрабатывались с применением программного продукта Microsoft Excel 2010, ранжировались по группам в зависимости от исходного уровня  $\text{FeNO}$ .

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и BIOSTAT. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартные отклонения  $M(SD)$ ; для распределений, отличающихся от нормального – медиану и интерквартильный размах  $Me [IQR]$ ; для качественных величин – частота встречаемости (%).

На основании полученных данных был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с использованием программного продукта MedCalc (версия 11.5.0.0) как для общей когорты пациентов ( $n=111$ ), так и в подгруппах, стратифицированных по исходному уровню  $\text{FeNO}$ : 1 подгруппа ( $n=50$ ),  $\text{FeNO} = 36-49$  ppb; 2 подгруппа ( $n=61$ ),  $\text{FeNO} \geq 50$  ppb. Были определены оптимальные временные точки мониторинга  $\text{FeNO}$  для коррекции базисной терапии БА с целью достижения контролируемого течения заболевания и снижения риска развития обострений; а также определены предиктивные уровни  $\text{FeNO}$ , ассоциированные с разной степенью контроля и вероятностью развития обострения БА.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень  $\text{FeNO}$  в общей когорте пациентов составил: 51[54,75; 65] ppb – исходно; 32[12; 39,5] ppb – через 1 месяц; 29[13,75; 45] ppb – через 2 месяца; 21[12,75; 32,75] ppb – через 3 месяца. Динамика уровня  $\text{FeNO}$  в подгруппах представлена в таблице 1.

Таблица 1

### Результаты мониторинга $\text{FeNO}$ (ppb), $Me[IQR]$

Table 1

#### $\text{FeNO}$ monitoring results (ppb), $Me[IQR]$

|                                                                      | Исход (ppb) | 1 месяц (ppb)    | 2 месяца (ppb)  | 3 месяца (ppb) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|-----------------|----------------|
| <b>Подгруппа 1, (<math>n=50</math>)</b><br>$\text{FeNO}=36-49$ ppb   | 39[37; 42]  | 31[21,75; 35,25] | 28[21,5; 30,25] | 22[17; 27]     |
| <b>Подгруппа 2, (<math>n=61</math>)</b><br>$\text{FeNO} \geq 50$ ppb | 58[54; 65]  | 35[19; 45]       | 29[15; 39]      | 21[15; 33]     |

К 3 месяцу наблюдения 58,6% (65/111) пациентов достигли контролируемого течения астмы ( $\text{ACQ5} < 0,75$ ). Изменения уровня контроля БА у пациентов в общей когорте и в подгруппах в ходе исследования представлены в таблице 2.

За 3 месяца наблюдения было зарегистрировано 24 обострения БА у 20,7% (23/111) пациентов общей группы наблюдения. В подгруппе 1 было выявлено 9

обострений БА у 18% (9/50), в подгруппе 2 – 15 обострений БА у 22,9% (14/61).

В ходе проведенного ROC анализа было установлено, что исходный уровень  $\text{FeNO}$  не имел прогностической способности ни в отношении достижения контроля БА, ни в отношении развития обострений в течение 3-х месяцев наблюдения как в общей когорте, так и в подгруппах.



Таблица 2

Динамика контроля бронхиальной астмы, %

Table 2

Asthma control dynamics, %

|                                                  | Уровень кон-<br>троля | 1 месяц       | 2 месяца      | 3 месяца      |
|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Все пациенты, (n=111)</b>                     | Неконтроль            | 21,6%(24/111) | 14,5%(16/111) | 13,5%(15/111) |
|                                                  | Частичный контроль    | 58,6%(65/111) | 43,2%(48/111) | 27,9%(31/111) |
|                                                  | Контроль              | 19,8%(22/111) | 42,3%(47/111) | 58,6%(65/111) |
| <b>Подгруппа 1, (n=50)</b><br>FeNO=36-49 ppb     | Неконтроль            | 16%(8/50)     | 12%(6/50)     | 12%(6/50)     |
|                                                  | Частичный контроль    | 56%(28/50)    | 40%(20/50)    | 22%(11/50)    |
|                                                  | Контроль              | 28%(14/50)    | 48%(24/50)    | 66%(33/50)    |
| <b>Подгруппа 2, (n=61)</b><br>FeNO $\geq$ 50 ppb | Неконтроль            | 26,2%(16/61)  | 16,4%(10/61)  | 14,8%(9/61)   |
|                                                  | Частичный контроль    | 60,7%(37/61)  | 45,9%(28/61)  | 32,7%(20/61)  |
|                                                  | Контроль              | 13,1%(8/61)   | 37,7%(23/61)  | 52,2%(32/61)  |

Определение показателя FeNO через 1 месяц пересмотренной базисной терапии БА также не позволило прогнозировать достижение контроля к 3 месяцу наблюдения как в общей группе пациентов, так и в обеих подгруппах. Однако, мониторинг FeNO в этой временной точке достоверно

прогнозировал развитие обострений как в последующие 4 недели (AUC=0,717,  $p=0,0025$ ), так и в последующие 8 недель (AUC=0,704,  $p=0,0008$ ) у пациентов общей когорты с уровнем FeNO>28 ppb (рисунок 1).

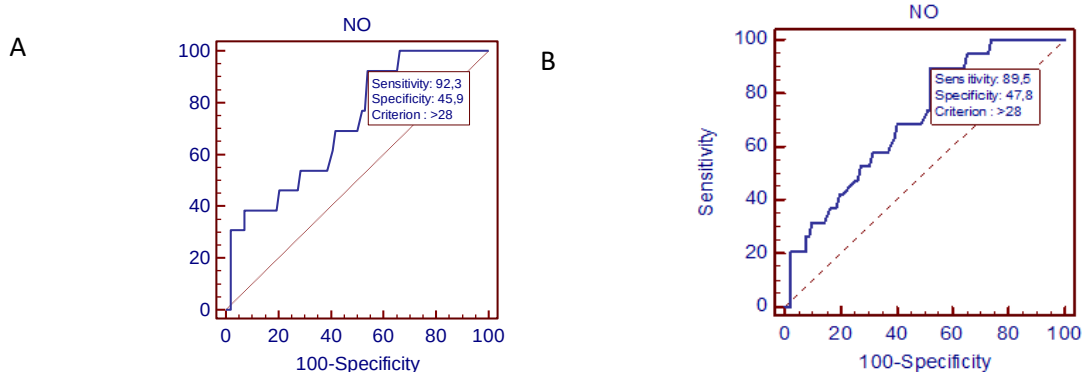


Рис. 1. ROC анализ для FeNO (1 месяц) как предиктора обострений в последующие 4 недели (А) и 8 недель (В) – общая когорта пациентов (n=111)

Fig.1. ROC-analysis for FeNO (1 month) as a predictor of exacerbations in the next 4 weeks (A) and 8-weeks (B) – total group (n=111)

При этом анализ проведенный в подгруппах в этой же временной точке выявил статистически значимые результаты только для подгруппы 2 относительно риска

обострений как в последующие 4 недели (>28 ppb, AUC=0,807,  $p=0,0001$ ), так и в последующие 8 недель (>38 ppb, AUC=0,776,  $p=0,0001$ ) (рисунок 2).

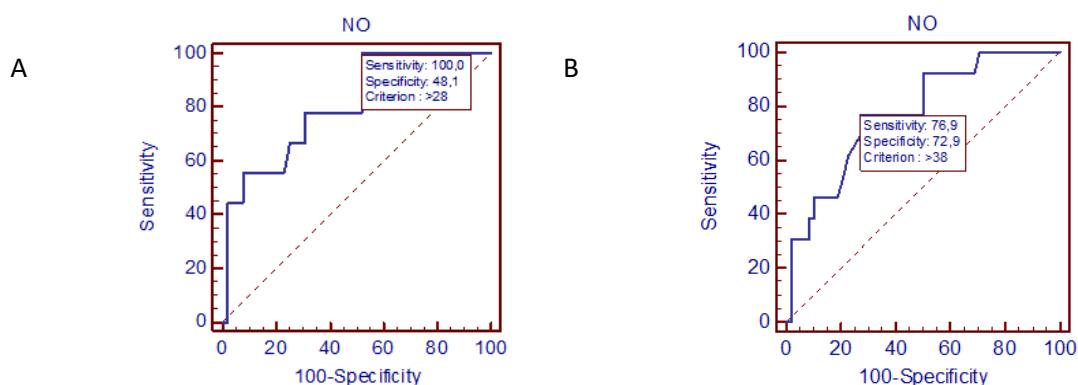


Рис. 2. ROC анализ для FeNO (1 месяц) как предиктора обострений в последующие 4 недели (A) и 8 недель (B) – подгруппа 2 (n=61)

Fig.2. ROC-analysis for FeNO (1 month) as a predictor of exacerbations in the next 4 weeks(A) and 8-weeks (B) – subgroup 2 (n=61)

Через 2 месяца значение FeNO больше 24 ppb в общей группе пациентов (AUC=0,72,  $p=0,048$ ) и больше 25 ppb во 2 подгруппе пациентов (AUC=0,757,  $p=0,03$ )

было предиктором развития обострения БА в последующие 4 недели. Для подгруппы 1 статистически значимые зависимости установлены не были.

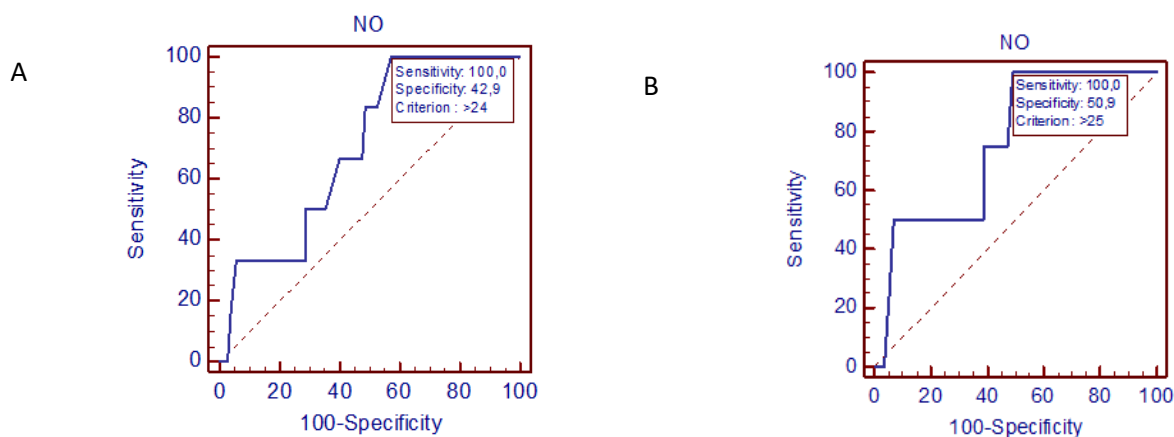


Рис. 3. ROC анализ для FeNO (2 месяца) как предиктора обострений в последующие 4 недели в общей когорте (A) и подгруппе 2 (B)

Fig.3. ROC-analysis for FeNO (2 month) as a predictor of exacerbations in the next 4-weeks in the total group (A) and the subgroup 2 (B)

Кроме того, значение FeNO больше 28 ppb в общей группе пациентов через 2 месяца терапии было предиктором отсутствия контроля БА после 3 месяцев наблюдения (>28 ppb, AUC=0,706,  $p=0,0001$ ). При субанализе аналогичная закономерность была установлена только для пациентов 2-ой подгруппы (>25 ppb, AUC=0,735,  $p=0,0003$ ).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие предик-

тивной способности мониторинга FeNO относительно риска развития обострений и достижения контроля БА у детей при изменении базисной терапии со 2-ой на 3-ю ступень по GINA. Тенденция к снижению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе от исходных цифр к показателям, достигнутым на 3 месяце базисной терапии, свидетельствует об уменьшении гиперреактивности дыхательных путей, что позволило достичь контроля у более 50% детей

в общей когорте к третьему месяцу исследования. В недавнем исследовании Petsky с соавт. показали снижение обострений на 42% при использовании мониторинга FeNO у детей с астмой [26]. Это обусловлено установленной связью уровня FeNO со степенью гиперреактивности дыхательных путей [21, 30].

Процедура проведения измерений FeNO была стандартизирована в соответствии с рекомендациями American Thoracic Society/European Respiratory Society [14]. Референсные значения, рекомендуемые для интерпретации в реальной клинической практике, постоянно корректируются. Так, по литературным данным уровень FeNO >45ppb в детской популяции коррелирует с риском неконтролируемого течения и развитием обострения бронхиальной астмы даже у пациентов без выраженных клинических симптомов [22, 23]. Выводы этих исследований согласуются с нашими результатами, полученными в подгруппе 2 (FeNO ≥ 50ppb). Снижение уровня FeNO наблюдалось в обеих подгруппах, что свидетельствовало об эффективности базисной терапии третьей степени и подтверждалось уменьшением числа обострений в каждой из подгрупп. В то же время за 3 месяца наблюдений большее число обострений было зарегистрировано в подгруппе 2 по сравнению с подгруппой 1. Это может быть обусловлено исходно высоким уровнем FeNO у детей второй подгруппы по сравнению с пациентами подгруппы 1. Ряд авторов указывает на прямую зависимость уровня воспаления дыхательных путей и риска развития обострения [24, 25]. В соответствии с действующими международными рекомендациями оценку эффективности базисной терапии целесообразно проводить через 3 месяца, поэтому оптимальный момент мониторинга FeNO для принятия решения об изменении базисной терапии с целью снижения риска обострений необходимо искать в данном временном интервале. В нашем исследовании предсказательная способность мониторинга FeNO относительно риска обострений через 1 месяц терапии во

второй группе и в общей когорте свидетельствует о целесообразности применения данного метода не ранее чем через 1 месяц после пересмотра терапии. В ряде других исследований была продемонстрирована предиктивная способность FeNO относительно риска развития обострений в перспективе до 18 месяцев [27, 28]. Таким образом, отсутствие контроля заболевания через 3 месяца возможно спрогнозировать определением уровня FeNO не ранее чем через 2 месяца после пересмотра терапии у пациентов с сохраняющимся уровнем FeNO >25 ppb. В то же время для пациентов с высоким исходным уровнем FeNO более 50ppb целесообразней проводить ежемесячный мониторинг FeNO для предсказания возможных обострений в последующие 8 недель. Мониторинг FeNO нецелесообразно использовать для коррекции базисной терапии у всех пациентов с верифицированным диагнозом «Бронхиальная астма». В последние годы были получены клинические данные, свидетельствующие о необходимости выделения групп (фенотипов) пациентов с астмой, для которых мониторинг FeNO может быть более эффективным по сравнению с традиционной ступенчатой стратегией подбора базисной терапии [29]. Поиск таких фенотипов будет являться целью наших дальнейших исследований.

**Заключение.** Таким образом, ежемесячный мониторинг оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с неконтролируемым течением бронхиальной астмы может быть полезным инструментом для прогнозирования развития обострений и основанием для более раннего пересмотра базисной терапии с целью повышения эффективности лечения. Необходимо дальнейшее изучение возможностей использования данного неинвазивного метода диагностики при различных фенотипах и на разных этапах подбора базисной терапии бронхиальной астмы.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

## Список литературы

1. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(5):2622-2627. DOI: 10.1073/pnas.051629498
2. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115:720-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1129
3. Qiu W, Guo F, Glass K, et al. Differential connectivity of gene regulatory networks distinguishes corticosteroid response in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141:1250-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.052
4. Grzelewski T, Witkowski K, Makandjou-Ola E, et al. Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(7):632-40. DOI: 10.1002/ppul.22888
5. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, et al. Clinical and pathologic factors predicting future asthma in wheezing children. A longitudinal study. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2018;59:458-66. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0009OC
6. Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O, et al. Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children? *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2014;32(3):218-25. DOI: 10.12932/AP0362.32.3.2014
7. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;11:CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2
8. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA, et al. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Managed Care*. 2018;27(7):34-41.
9. Paull K, Covar R, Jain N, et al. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatric Pulmonology*. 2005;39(4):311-317. DOI: 10.1002/ppul.20161
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(1):61-67. DOI: 10.1067/mai.2001.111590
11. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *Journal of Asthma*. 2012;49(6):586-592. DOI: 10.3109/02770903.2012.690481
12. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *Journal of Asthma and Allergy*. 2017;10:83-98. DOI: 10.2147/JAA.S128319
13. Goleva E, Babineau DC, Gill MA, et al. Expression of corticosteroid-regulated genes by PBMCs in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143:940-7. DOI: 10.1111/resp.13529
14. American Thoracic Society. European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171:912-30. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST
15. Alving K. FeNO and suspected asthma: better to identify responsiveness to treatment than to label with a diagnosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(1):3-5. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30429-0.
16. Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(5):521-530. DOI:10.1586/1744666X.2016.1141049



17. Fielding S, Pijnenburg M, de Jongste JC, et al. Change in FEV1 and Feno Measurements as Predictors of Future Asthma Outcomes in Children. *Chest*. 2019;155(2):331-341. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.009

18. Lu M, Wu B, Che D, et al. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(4):e347. DOI: 10.1097/MD.0000000000000347

19. Sly PD, Holt PG. Predicting steroid responsiveness in asthmatic children: are we there yet? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143:927-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.035

20. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85(9):773-781. DOI: 10.1007/s12098-018-2705-1

21. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91-95. DOI: 10.1136/thx.53.2.91

22. Agache I, Ciobanu C. Predictive value of lung function trend and FeNO for difficult asthma in children. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2012;22(6):419-426.

23. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(5):602-615. DOI:10.1164/rccm.9120-11ST

24. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):412-414. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.008

25. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(2):212-221. DOI: 10.1111/cea.12179

26. Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;9:CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2

27. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *European Respiratory Journal*. 2008;31(3):539-546. DOI: 10.1183/09031936.00020407

28. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, et al. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*. 2006;129(6):1492-1499. DOI: 10.1378/chest.129.6.1492

29. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA et al. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Managed Care*. 2018;27(7):34-41.

30. Mallol J, Riquelme C, Aguirre V et al. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020. DOI: 10.1016/j.aller.2019.11.001

## References

1. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(5):2622-2627. DOI: 10.1073/pnas.051629498

2. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115:720-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1129

3. Qiu W, Guo F, Glass K, et al. Differential connectivity of gene regulatory networks distinguishes corticosteroid response in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141:1250-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.052

4. Grzelewski T, Witkowski K, Makandjou-Ola E, et al. Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(7):632-40. DOI: 10.1002/ppul.22888

5. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, et al. Clinical and pathologic factors predicting future asthma in wheezing children. A longitudinal study. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2018;59:458-66. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0009OC

6. Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O, et al. Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children? *Asian Pacific Journal of Allergy and*

- Immunology. 2014;32(3):218-25. DOI: 10.12932/AP0362.32.3.2014
7. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;11:CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2
8. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA, et al. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Managed Care*. 2018;27(7):34-41.
9. Paull K, Covar R, Jain N, et al. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatric Pulmonology*. 2005;39(4):311-317. DOI: 10.1002/ppul.20161
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(1):61-67. DOI: 10.1067/mai.2001.111590
11. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *Journal of Asthma*. 2012;49(6):586-592. DOI: 10.3109/02770903.2012.690481
12. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *Journal of Asthma and Allergy*. 2017;10:83-98. DOI: 10.2147/JAA.S128319
13. Goleva E, Babineau DC, Gill MA, et al. Expression of corticosteroid-regulated genes by PBMCs in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143:940-7. DOI: 10.1111/resp.13529
14. American Thoracic Society. European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171:912-30. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST
15. Alving K. FeNO and suspected asthma: better to identify responsiveness to treatment than to label with a diagnosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(1):3-5. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30429-0.
16. Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(5):521-530. DOI:10.1586/1744666X.2016.1141049
17. Fielding S, Pijnenburg M, de Jongste JC, et al. Change in FEV1 and Feno Measurements as Predictors of Future Asthma Outcomes in Children. *Chest*. 2019;155(2):331-341. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.009
18. Lu M, Wu B, Che D, et al. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(4):e347. DOI: 10.1097/MD.0000000000000347
19. Sly PD, Holt PG. Predicting steroid responsiveness in asthmatic children: are we there yet? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143:927-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.035
20. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85(9):773-781. DOI: 10.1007/s12098-018-2705-1
21. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91-95. DOI: 10.1136/thx.53.2.91
22. Agache I, Ciobanu C. Predictive value of lung function trend and FeNO for difficult asthma in children. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2012;22(6):419-426.
23. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(5):602-615. DOI:10.1164/rccm.9120-11ST
24. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):412-414. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.008
25. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(2):212-221. DOI: 10.1111/cea.12179
26. Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;9:CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2

27. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *European Respiratory Journal*. 2008;31(3):539-546. DOI: 10.1183/09031936.00020407

28. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, et al. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*. 2006;129(6):1492-1499. DOI: 10.1378/chest.129.6.1492

29. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA et al. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Managed Care*. 2018;27(7):34-41.

30. Mallol J, Riquelme C, Aguirre V et al. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020. DOI: 10.1016/j.aller.2019.11.001

Статья поступила в редакцию 25.11.2019 г.

Поступила после доработки 29.02.2020 г

Принята к печати 24.03.2020 г.

Received 25 November 2019

Revised 29 February 2020

Accepted 24 March 2020

#### Информация об авторах

**Игорь Викторович Нефедов**, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет,

E-mail: tip2003@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-5900-8934.

**Иван Николаевич Шишиморов**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: drshishimorov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6098-7028.

**Ольга Валерьевна Магницкая**, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: magol73@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6670-9029.

#### Information about the authors

**Igor V. Nefedov**, Assistance Lecturer of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the Volgograd State Medical University, E-mail: tip2003@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-5900-8934.

**Ivan N. Shishimorov**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the Volgograd State Medical University, E-mail: drshishimorov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6098-7028.

**Olga V. Magnitskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the Volgograd State Medical University, E-mail: magol73@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6670-9029.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9    УДК:616.12-008.1:612.67+612.015.38+616.127-005.8-0.85

# Гендерные особенности метаболических нарушений у пожилых больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса

Е.В. Гостева 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация  
Автор для переписки: Е.В. Гостева (pvb.gosteva@mail.ru)

### Резюме

**Актуальность:** На сегодняшний день важным является увеличение частоты развития сердечной недостаточности с возрастом. Патогенетические механизмы, выявляемые при метаболическом синдроме и атеросклерозе свидетельствуют о взаимосвязи этих процессов, при этом у каждого второго больного с коронарной патологией выявляются признаки метаболических нарушений. Клиническая значимость оценки метаболического синдрома и его отдельных компонентов в отношении прогнозирования риска развития сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) ишемической этиологии остается неясной. **Цель исследования:** Выяснить взаимосвязь метаболического синдрома и его компонентов с риском развития СНпФВ у пожилых больных и выявить гендерные патофизиологические различия между больными СНпФВ пожилого возраста. **Материалы и методы:** Обследовано 120 больных СНпФВ (40-49%) II функционального класса по NYHA ишемического генеза, средний возраст –  $66,5 \pm 7,8$  года. Изучали уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, лептина в сыворотке крови, рассчитывали индекс НОМА-IR. Оценивали липидный спектр – уровень общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов. **Результаты:** Выявлена заметная положительная корреляционная связь абдоминального ожирения с уровнем лептина ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ), с концентрацией в плазме крови инсулина ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) и индексом НОМА-IR ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ). Так же выявлена высокая положительная связь абдоминального ожирения и уровня общего холестерина ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ), умеренная связь с уровнем триглицеридов ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) и умеренная отрицательная корреляционная связь с липопротеидами высокой плотности ( $r=-0,34$ ,  $p<0,05$ ). Изучение гендерных особенностей у больных СНпФВ на фоне метаболического синдрома позволило выявить бо-



лее высокую концентрацию инсулина ( $\Delta 17\%$ ), лептина ( $\Delta 33\%$ ) в крови у женщин, чем мужчин. У женщин выявлено более высокое содержание липопротеидов низкой плотности ( $\Delta 12\%$ ) и более низкое содержание липопротеидов высокой плотности ( $\Delta 10\%$ ), чем у мужчин. **Заключение:** Таким образом, у женщин с СНпФВ ишемического генеза на фоне метаболического синдрома отмечается наиболее выраженное по сравнению с мужчинами абдоминальное ожирение, ассоциированное с более высокими уровнями лептина крови и инсулинорезистентности, более высоким уровнем липопротеидов низкой плотности и более низким содержанием липопротеидов высокой плотности.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; промежуточная фракция выброса; пожилой возраст; метаболический синдром

**Для цитирования:** Гостева ЕВ. Гендерные особенности метаболических нарушений у пожилых больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):249-260. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9

## Gender features of metabolic disorders in elderly patients with heart failure with mid-range ejection fraction

Elena V. Gosteva 

Burdenko Voronezh State Medical University,  
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia  
Corresponding author: Elena V. Gosteva (pvb.gosteva@mail.ru)

### Abstract

**Background:** Today, it is important to pay special attention to the increased incidence of heart failure developing with age. Pathogenetic mechanisms detected in metabolic syndrome and atherosclerosis indicate the relationship of these processes, while every second patient with cardiovascular disease shows signs of metabolic syndrome. The clinical significance of the assessment of metabolic syndrome and its individual components to predict the risk of development of heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) ischemic etiology remains unclear. **The aim of the study:** To find out the relationship between metabolic syndrome and its components with the risk of developing HFmrEF in elderly patients and to identify gender pathophysiological differences between elderly HFmrEF patients with metabolic syndrome. **Materials and methods:** 120 patients with HFmrEF (40-49%) of functional class II according to NYHA were examined, the age was  $66.5 \pm 7.8$  years. We studied the level of glucose, glycated hemoglobin, insulin, and leptin in the blood serum, and calculated the HOMA-IR index. The lipid spectrum was assessed – the level of total cholesterol, low-and high-density lipoproteins (LDL, HDL-C), and triglycerides. **Results:** There was a noticeable positive correlation between abdominal obesity and leptin levels ( $r=0.56$ ,  $p<0.05$ ), with the concentration of insulin ( $r=0.54$ ,  $p<0.05$ ) and the HOMA-IR index ( $r=0.53$ ,  $p<0.05$ ). There was also a high positive association between abdominal obesity and the level of total cholesterol ( $r=0.86$ ,  $p<0.001$ ), a mod-

erate association with the level of triglycerides ( $r=0.46$ ), and a moderate negative correlation with HDL ( $r=-0.34$ ,  $p<0.05$ ). The study of gender characteristics of metabolic syndrome in patients with HFmrEF revealed a higher concentration of insulin ( $\Delta 17\%$ ), leptin ( $\Delta 33\%$ ) in the blood of women than in men. Women demonstrated a higher content LDL ( $\Delta 10\%$ ) and lower content of HDL-C ( $\Delta 12\%$ ), compared to men.

**Conclusion:** Women with HFmrEF on the background of metabolic syndrome have the most pronounced abdominal obesity compared to men, associated with higher levels of blood leptin and insulin resistance, higher levels of LDL cholesterol and lower levels of HDL.

**Keywords:** heart failure; mid-range ejection fraction; old age; metabolic syndrome

**For citation:** Gosteva EV. Gender features of metabolic disorders in elderly patients with heart failure with mid-range ejection fraction. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):249-260. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее важной причиной заболеваемости и смертности среди пожилых людей во всем мире, при этом сердечная недостаточность является наиболее быстро растущей сердечно-сосудистой нагрузкой на здоровье во всем мире [1, 2]. Частота сердечно-сосудистых событий увеличивается после 65 лет у мужчин и после 75 лет у женщин [2], при этом у каждого второго больного с коронарной патологией выявляются признаки метаболического синдрома (МС) [3]. Пожилые пациенты представляют собой особую категорию пациентов, обусловленную физиологическими изменениями, вызванными возрастом, большим количеством сопутствующих заболеваний и медикаментозным лечением. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, пожилые люди находятся в возрасте более 60-65 лет. Принимая во внимание большой процент пожилых людей в общей численности населения, очень важно отметить, что частота развития сердечной недостаточности увеличивается с возрастом. Клиническая значимость оценки МС и его отдельных компонентов в отношении прогнозирования риска развития сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса ишемической этиологии остается неясной.

**Цель исследования.** Выявить гендерные патофизиологические различия между больными пожилого возраста с СНпФВ в зависимости от наличия МС.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 120 больных ХСН с промежуточной фракцией выброса (40-49%) II функционального класса по NYHA ишемического генеза. Симптомы и признаки ХСН определялись согласно рекомендациям экспертного комитета Европейского общества кардиологов и национальным рекомендациям, 2018 года. Критерием исключения были онкологические, инфекционные заболевания, тяжелые поражения печени и почек в анамнезе; любые хирургические вмешательства в предшествующие 6 месяцев. Все больные подписывали информированное согласие.

У всех пациентов была проведена оценка состояния их здоровья путем физического осмотра и изучения медицинской документации. Мы оценили возраст больных, наличие метаболических нарушений, а также корреляцию между изучаемыми показателями.

Определение показателей углеводного обмена проводили всем больным, уровень глюкозы изучали автоматическим анализатором (Vital Scientific, Нидерланды); гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови непосредственным определением; инсулин – автоматически на анализаторе Immulite 2000 (США). По формуле D. Matthews (1985) рассчитывали индекс HOMA-IR (показатель инсулинорезистентности). Уровень лептина определяли иммуноферментным методом с использо-

ванием систем Leptin ELISA (Diaghostics Biochem Canada Inc (DHC Inc)).

Изучение липидного спектра заключалось в определении уровня общего холестерина (ОХ) на автоматическом биохимическом анализаторе (Vital Scientific, Нидерланды). Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) количественно оценивали прямым гомогенным тестом (Human GmbH, Германия). Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным методом по формуле W. Friedewald (1972 г.)

Статистический анализ проводился с использованием STATISTICA 10.0, формирование базы данных пациентов вели с помощью таблиц Excel MS Office 2016. Исходные и полученные значения были описаны с использованием стандартной статистики и сравнены с помощью парных *t*-тестов или по Вилкоксоу. Параметры значений представлены в виде среднего показателя со стандартным отклонением или медианы (Me) и интерквартильные размахи (Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>). Корреляции между двумя переменными оценивались с помощью рангового критерия Спирмена. Ста-

тистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Общую группу (120 пациентов) составили 65 (54%) мужчин и 55 (46%) женщин в возрасте от 58 до 74 лет (средний возраст  $66,5 \pm 7,8$  года).

В нашем исследовании все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия метаболического синдрома. Симптомы и признаки ХСН определялись согласно рекомендациям экспертного комитета Европейского общества кардиологов и национальным рекомендациям, 2018 года.

Больные хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ИБС представляют интерес в изучении особенностей клинико-анамнестической, антропометрической, функциональной характеристики и метаболических особенностей, так как литературные данные по клиническому сочетанию этих заболеваний отсутствуют.

Сравнительный анализ клинической характеристики обследованных групп представлен в таблице 1.

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных групп

Table 1

#### Clinical characteristics of the examined groups

| Клинические данные                | Группа 1<br>СНпФВ, ИБС, без МС | Группа 2<br>СНпФВ, ИБС, на фоне МС |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Всего обследовано, чел. (%)       | 50 (100)                       | 70 (100)                           |
| мужчин, чел. (%)                  | 30 (60)*                       | 32 (46)                            |
| женщин, чел. (%)                  | 20 (40)                        | 38 (54)*                           |
| Средний возраст, лет              | $65,8 \pm 7,1$                 | $66,9 \pm 6,7$                     |
| ИБС: стенокардия, ФК:<br>Чел. (%) | 50 (100)                       | 70 (100)                           |
| 0, чел. (%)                       | 7 (14)                         | 5 (7)                              |
| I, чел. (%)                       | 29 (58)**                      | 14 (20)                            |
| II, чел. (%)                      | 14 (28)                        | 51 (73)**                          |
| НК по NYHA, чел. (%)              | 50 (100)                       | 70 (100)                           |
| I ФК, чел. (%)                    | 27 (54)**                      | 21 (26)                            |
| II ФК, чел. (%)                   | 23 (46)                        | 59 (74)**                          |
| ФВ в %, $M \pm m$                 | $48,3 \pm 1,6$                 | $44,1 \pm 2,8$                     |

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – по исследуемому показателю между группами пациентов  
Note: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$  – for the studied indicator between groups of patients

Кроме того, больные с СНпФВ на фоне МС чаще имели артериальную гипертензию (88%) по сравнению с больными без МС (48%), пароксизмальную фибрилляцию предсердий 8% и 5% соответственно.

Нами проанализированы клинико-лабораторные данные больных обеих групп СНпФВ ишемического генеза (без МС и при наличии МС) в зависимости от пола: подгруппа 1.1 – мужчины СНпФВ ишемического генеза без метаболических нарушений; подгруппа 1.2 – женщины СНпФВ ишемического генеза без метаболических нарушений; подгруппа 2.1 – мужчины СНпФВ ишемического генеза с метаболическим синдромом; подгруппа 2.2 – женщины СНпФВ ишемического генеза с метаболическим синдромом. В клинической картине СНпФВ женщины по сравнению с мужчинами чаще имели пастозность голеней и стоп, одышку при физической нагрузке, патологический III тон, набухание яремных вен.

Основным диагностическим критерием метаболического синдрома, в соответствии с рекомендациями (2009), является абдоминальное ожирение. В связи с этим при диагностике абдоминального ожирения мы использовали окружность талии (ОТ), как основной критерий, и отношение окружности талии к окружности бедер (ОБ). Объем талии у больных СНпФВ без МС составил 97,2 (95,1; 100,3) см, у больных СНпФВ ишемического генеза и МС был выше – 116,3 (107,3; 127,1) см, при этом разница ( $\Delta\%$ ) составила 16% ( $p<0,01$ ). Показатель ОТ/ОБ у больных СНпФВ без МС – 0,96 (0,93; 0,99), у больных СНпФВ, ИБС на фоне МС – 1,09 (1,04; 1,17), разница составила 10% ( $p<0,05$ ).

Объем талии у мужчин в подгруппе 1.1 – 94,9 (90,5; 98,3) см, у женщин в подгруппе 1.2 составил 95,8 (85,2; 97,4) см. Достоверной разницы по объему талии между мужчинами и женщинами СНпФВ, ИБС без МС не выявлено. Объем талии у мужчин в подгруппе 2.1 – 108,3 (107,3; 111,8) см, у женщин в подгруппе 2.2 – 121,4 (114,3; 127,1) см и был достоверно выше,

чем у мужчин ( $\Delta 11\%$ ,  $p<0,05$ ). Отношение ОТ/ОБ у мужчин в подгруппе 1.1 – 0,99 (0,94; 1,05), у женщин в подгруппе 1.2 – 0,95 (0,87; 1,02), что свидетельствует об отсутствии достоверных различий у больных без МС,  $\Delta\%$  составила 4% ( $p>0,05$ ). Отношение ОТ/ОБ у мужчин в подгруппе 2.1 – 1,05 (1,04; 1,07), у женщин в подгруппе 2.2 – 1,14 (1,09; 1,17), при этом  $\Delta\%$  составила 8% ( $p<0,05$ ), что согласуется с опубликованным эпидемиологическим исследованием [4], в котором у женщин с метаболическим синдромом определялись более высокие показатели окружности талии.

По данным литературы, при МС абдоминальное ожирение связано с повышенной продукцией лептина и развитием лептинорезистентности [5]. Было показано, что лептин обладает защитными эффектами, связанными с ослаблением окислительного стресса. В связи с этим, нами было изучено содержание в крови данного показателя у больных СНпФВ. Содержание лептина в крови у больных СНпФВ без нарушений метаболизма – 13,6 (10,5; 18,4) нг/мл, у больных СНпФВ ишемической этиологии с МС – 26,6 (17,8; 32,7) нг/мл, разница составила 49% ( $p<0,001$ ). Кроме того, полученные нами результаты свидетельствуют о достоверно более высоком уровне лептина в крови у женщин в обеих подгруппах, чем у мужчин (рис. 1). Уровень лептина у мужчин в подгруппе 1.1 – 11,9 (9,2; 12,9) нг/мл, у женщин в подгруппе 1.2 – 14,7 (12,4; 17,1) нг/мл, при этом  $\Delta\%$  составила 19% ( $p<0,01$ ). Уровень лептина у мужчин в подгруппе 2.1 – 19,2 (16,8; 22,4) нг/мл, у женщин в подгруппе 2.2 – 28,7 (24,6; 34,1) нг/мл, при этом  $\Delta\%$  составила 33% ( $p<0,01$ ).

Таким образом, наличие МС у пожилых больных с СНпФВ ишемического генеза ассоциировалось с абдоминальным ожирением, более выраженном у женщин, чем у мужчин. В патогенезе метаболических нарушений у больных СНпФВ ишемического генеза имеет место гиперлептинемия, более выраженная у женщин, чем у мужчин.



У больных с метаболическими нарушениями особое значение имеет состояние инсулинорезистентности, для диагностики которого нами был использован расчетный индекс НОМА-IR, определенный по показателям глюкозы натощак и содержания инсулина в крови.

В группе больных СНпФВ без МС уровень инсулина в крови – 8,86 (8,64; 9,25) мкМЕ/мл, у больных группы СНпФВ на фоне МС – 14,02 (11,01; 17,24) мкМЕ/мл, то есть выше на ( $\Delta\%$ ) – 36% ( $p<0,01$ ). У мужчин в подгруппе 1.1 уро-

вень инсулина в крови – 9,07 (9,22; 9,75) мкМЕ/мл, у женщин в подгруппе 1.2 (рис.2) выявлены более высокие значения данного показателя – 10,02 (9,91; 10,09) мкМЕ/мл по сравнению с мужчинами, при этом  $\Delta\%$  составила 9% ( $p<0,05$ ). У мужчин в подгруппе 2.1 уровень инсулина в крови – 13,25 (11,01; 15,38) мкМЕ/мл, у женщин в подгруппе 2.2 выявлены более высокие уровни инсулина в крови (16,01 (15,81; 17,24) мкМЕ/мл) по сравнению с мужчинами,  $\Delta\%$  составила 17% ( $p<0,01$ ).

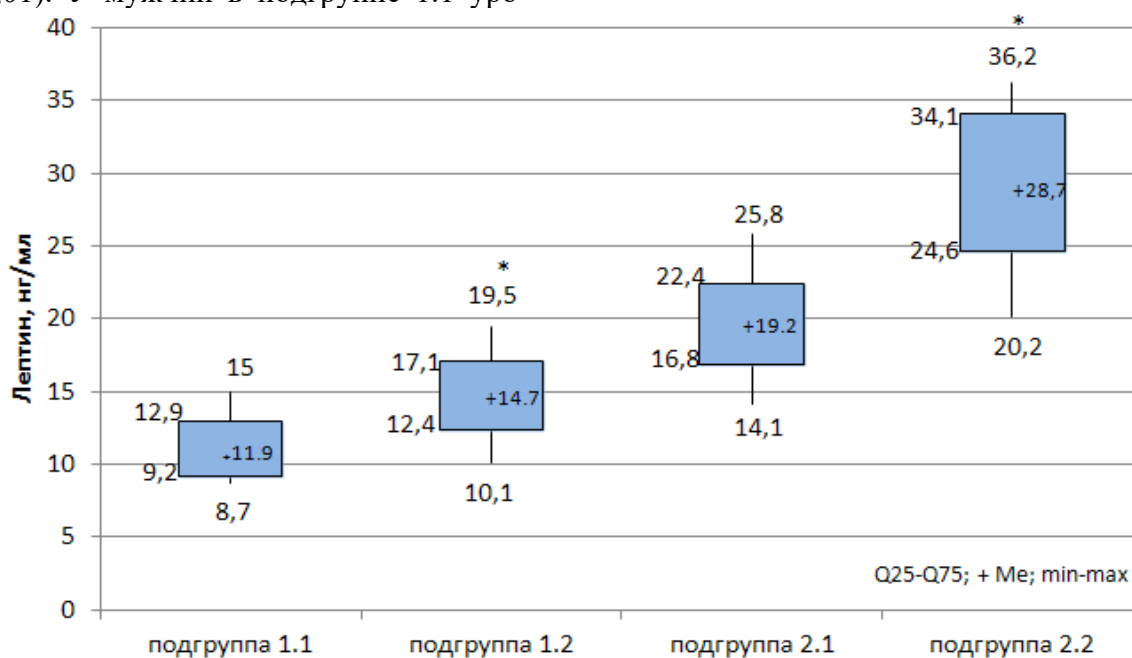


Рис. 1. Уровни лептина в изучаемых подгруппах пожилых больных СНпФВ, \* $p<0,05$  между подгруппами женщин и мужчин

Fig. 1. Leptin levels in the studied subgroups of elderly patients HFmrEF, \* $p<0.05$  between subgroups of women and men

В группе пожилых больных СНпФВ без МС уровень глюкозы находился в пределах нормальных значений и составил 5,32 (5,10; 5,44) ммоль/л, в группе больных СНпФВ на фоне МС – 6,08 (5,78; 6,22) ммоль/л, разница составила 13% ( $p<0,05$ ). Гендерных различий по уровню глюкозы выявлено не было.

Среди критериев метаболического синдрома активно обсуждается роль инсулинорезистентности, которая является компонентом метаболического синдрома и была определена нами на основании ин-

декса НОМА-IR, рассчитанного из показателей глюкозы натощак и концентрации инсулина в крови. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторным повышением секреции инсулина и гиперинсулинемией для поддержания нормальной концентрации глюкозы.

У больных СНпФВ ишемического генеза без метаболических нарушений значение индекса НОМА-IR было ниже диагностического критерия инсулинорезистентности и составило – 2,52 (2,14; 2,72) ед., у больных же в группе СНпФВ с нали-

чием МС индекс НОМА-IR был 4,92 (4,61; 5,28) ед., разница ( $\Delta\%$ ) составила 48% ( $p<0,001$ ), что является косвенным признаком инсулинорезистентности. При изучении гендерных особенностей индекса НОМА-IR было установлено, что у мужчин в подгруппе 1.1 значение составило

2,31 (2,05; 2,47) ед., у женщин в подгруппе 1.2 – 2,65 (2,47; 2,77) ед., что выше на 13% ( $p<0,05$ ). В группе пожилых мужчин СНпФВ на фоне МС, его значение было 4,32 (4,11; 4,58) ед., у женщин (подгруппа 2.2) – 5,58 (5,32; 5,74) ед., разница составила 23% ( $p<0,01$ ).

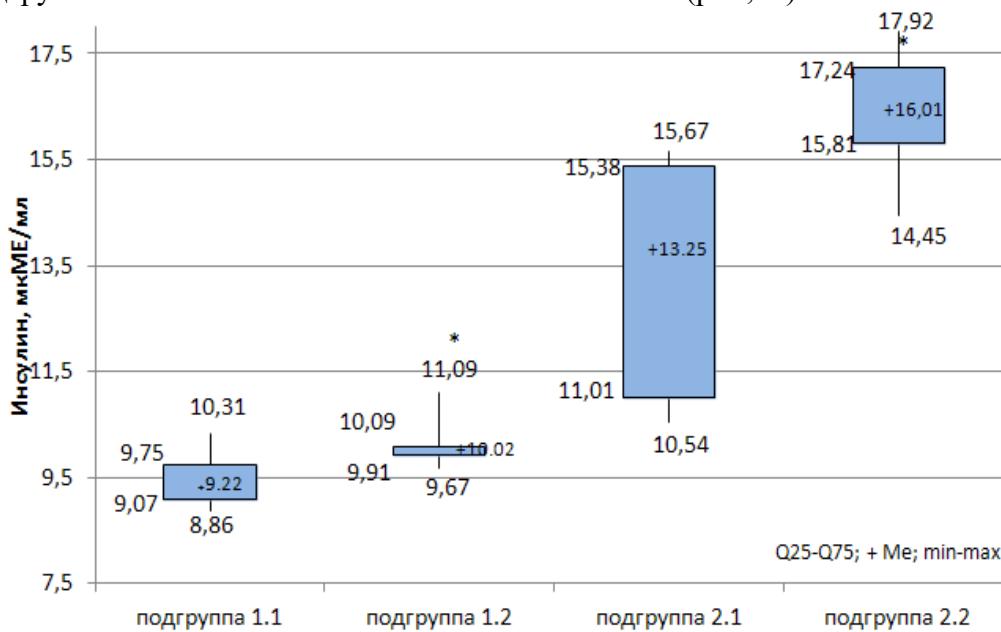


Рис. 2. Уровень инсулина в изучаемых подгруппах пожилых больных СНпФВ; \* $p<0,05$  между подгруппами женщин и мужчин

Fig. 2. The level of insulin in the studied subgroups of elderly patients HFmrEF; \* $p<0.05$  between subgroups of women and men

Соответственно, у больных СНпФВ с МС повышен как уровень глюкозы, так и инсулина, что свидетельствует об инсулинорезистентности. Различия по индексу НОМА-IR между группами больных СНпФВ ишемического генеза в зависимости от МС определялись в наибольшей степени уровнем инсулина, чем глюкозы.

Результаты нашей работы свидетельствуют, что независимо от наличия метаболического синдрома, пожилые женщины с СНпФВ ишемического генеза имеют более высокие уровни инсулина и индекса НОМА-IR, чем мужчины.

С учетом того, что причиной развития сердечной недостаточности у пожилых больных в нашем исследовании была ишемическая болезнь сердца, мы оценили гендерные особенности и зависимость содержания ОХ от наличия МС. У больных

СНпФВ, имеющих метаболические нарушения уровень общего холестерина (ОХ) крови составил 6,68 (6,38; 6,96) ммоль/л, что превышает показатели группы сравнения на 17% ( $p<0,01$ ). У больных СНпФВ без МС содержание ОХ – 5,52 (5,10; 5,79) ммоль/л. У мужчин в подгруппе 1.1 уровень холестерина в плазме крови составил 5,58 (5,11; 5,72) ммоль/л, у женщин в подгруппе 1.2 – 5,51 (4,96; 5,68) ммоль/л ( $p>0,05$ ). У женщин в подгруппе 2.2. концентрация ОХ была 6,72 (6,53; 6,94), у мужчин в подгруппе 2.1 – 6,67 (6,38; 6,96) ммоль/л ( $p>0,05$ ). Достоверных гендерных различий по содержанию общего холестерина нами не установлено. Нами проанализировано содержание ТГ в обеих группах больных СНпФВ и выявлено, что в группе больных СНпФВ с МС уровень ТГ был выше, чем в группе без МС (соответственно, 2,38 (2,21; 2,54) ммоль/л и 1,76

(1,54; 1,88) ммоль/л, разница составила 26% ( $p<0,01$ ). Достоверных различий по гендерному признаку выявлено не было.

В группе пожилых больных СНпФВ на фоне МС уровень ЛПНП был 3,62 (3,34; 3,86) ммоль/л, а в группе сравнения без

МС – 2,85 (2,76; 3,30) ммоль/л, разница составила 21% ( $p<0,01$ ). Особый интерес у пожилых больных представляют гендерные особенности содержания в крови высоко атерогенного ЛПНП, что представлено на рисунке 3.

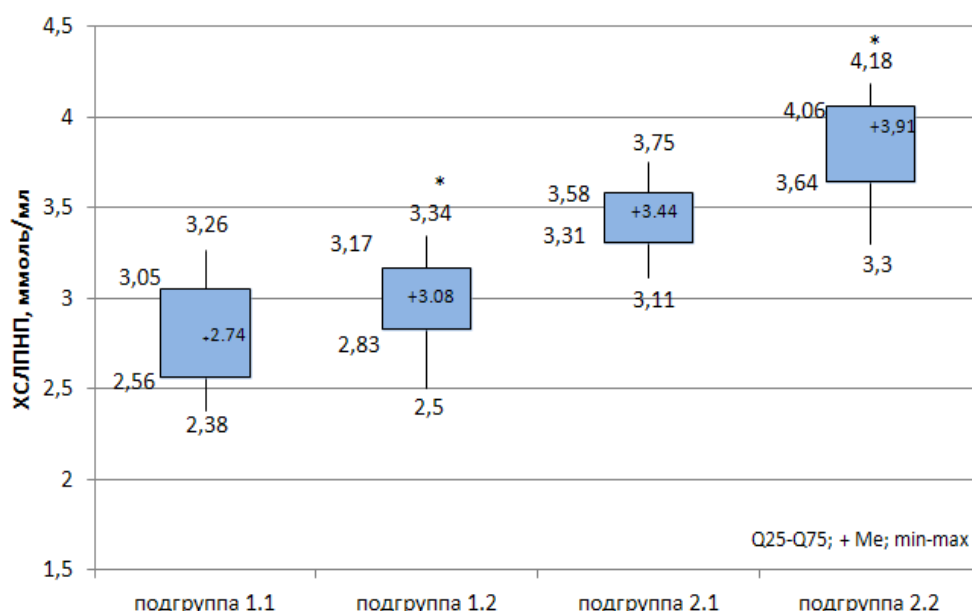


Рис. 3. Содержание ЛПНП в изучаемых группах больных СНпФВ

\* $p<0,05$  между подгруппами женщин и мужчин

Fig. 3. Content of LDL cholesterol in the studied groups of patients with HFmrEF

\* $p<0,05$  between subgroups of women and men

Так, у пожилых мужчин (подгруппа 1.1) с СНпФВ без МС концентрация ХС ЛПНП в крови была – 2,74 (2,56; 3,05) ммоль/л, в то время как у женщин подгруппы 1.2 она составила 3,08 (2,83; 3,17) ммоль/л, что на 11% выше, чем у мужчин ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что у пожилых женщин на фоне МС (подгруппа 2.2) содержание ЛПНП в плазме крови составило – 3,91 (3,64; 4,06) ммоль/л, при этом у мужчин концентрация – 3,44 (3,31; 3,58) ммоль/л, что на 12% ниже, чем у женщин ( $p<0,05$ ).

Известно, что при МС имеет место дисбаланс между про- и антиатерогенными фракциями липидов. В связи с этим мы проанализировали концентрацию ЛПВП в плазме крови изучаемых больных. В группе пожилых больных СНпФВ без МС содержание ЛПВП составило 1,12 (1,02; 1,15) ммоль/л, в группе больных на фоне

МС выявлен более низкий уровень липопротеидов высокой плотности – всего 0,90 (0,78; 0,96) ммоль/л, разница между группами составила 20% ( $p<0,01$ ).

Не меньший интерес представляют гендерные различия антиатерогенной фракции липопротеидов у пожилых больных. Так, у мужчин подгруппы 1.1 содержание в крови ЛПВП – 1,07 (1,00; 1,16) ммоль/л, в то время как у женщин подгруппы 1.2 – 1,17 (1,10; 1,22) ммоль/л, разница составила 8% ( $p<0,05$ ). Следует обратить внимание, что при сочетании СНпФВ и МС у пожилых женщин уровень липопротеидов высокой плотности оказался ниже (0,81 (0,78; 0,85) ммоль/л), чем у мужчин – 0,90 (0,85; 0,96) ммоль/л, разница ( $\Delta, \%$ ) между группами составила 10% ( $p<0,05$ ).

Таким образом, проанализировав гендерные изменения липидного профиля

у пожилых больных СНпФВ ишемического генеза в зависимости от наличия МС можно сделать вывод, что они состоят в более высоком уровне ЛПНП и более низком уровне ЛПВП у женщин, что ассоциируется с дополнительным усилением атерогенного потенциала крови по сравнению с мужчинами.

Нами был проведен анализ взаимосвязи абдоминального ожирения (по критерию ОТ) с изученными показателями метаболического статуса у пожилых больных СНпФВ ишемического генеза. Нами выявлена заметная положительная корреляционная связь абдоминального ожирения с уровнем лептина ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ), что полностью согласуется с литературными данными об избыточной продукции лептина при МС [6]. Лептинорезистентность, в свою очередь, приводит к ожирению [7].

Кроме того, нами выявлена заметная положительная корреляционная зависимость абдоминального ожирения с концентрацией в плазме крови инсулина ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) и индексом НОМА-IR ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ), то есть развитием инсулинорезистентности, которая на сегодняшний день так же относится к основным компонентам МС. Известно, что гиперинсулинемия приводит к снижению содержания липопротеидов высокой плотности, изменению структуры и размеров липопротеидов, ремоделированию макро- и микрососудистого русла [8, 9]. Кроме того, известно, что при МС повышенное содержание инсулина в крови при нарушенной толерантности к глюкозе с одной стороны поддерживает нормогликемию, с другой – ведет к нарушениям, способствующим развитию сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11].

В результате проведенного корреляционного анализа нами выявлена высокая положительная связь абдоминального ожирения и уровня ОХ ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ), умеренная связь с уровнем ТГ ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) и умеренная отрицательная корреляционная связь с ЛПВП ( $r=-0,34$ ,  $p<0,05$ ). Известно, что гиперхолестеринемия является ведущей причиной ИБС [12]. В нашем исследовании продемонстрировано, что на

фоне МС у пожилых больных СНпФВ ишемического генеза увеличивается атерогенность плазмы крови за счет более высокого содержания ОХ и ТГ по сравнению с пожилыми больными без МС. Дислипидемия у пожилых больных СНпФВ ишемического генеза усугубляется за счет более высокой концентрации ЛПНП и более низкой ЛПВП на фоне метаболического синдрома. В соответствии с данными литературы, дислипидемия у больных с МС заключается в повышении в крови уровня триглицеридов и снижении липопротеидов высокой плотности на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину [13].

Задачей исследования было изучение гендерных особенностей у пожилых больных СНпФВ ишемического генеза на фоне МС. Важным представляется установленная нами у пожилых женщин с СНпФВ, ИБС связь абдоминального ожирения с ОТ, которая у них была на 11% больше, чем у мужчин.

В литературе [14] описан более высокий уровень лептина у женщин, чем у мужчин, что объяснялось особенностями распределения жира в женском организме, стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона или подавляющим влиянием андрогенов. В другом опубликованном исследовании [15] было показано, что у женщин с МС гиперлептинемия тесно коррелирует с инсулинорезистентностью. Однако, в этих исследованиях не изучались гендерные различия в зависимости от возрастной категории. В связи с этим, и так же учитывая литературные данные об участии лептина в развитии ожирения, мы провели оценку его концентрации в крови у пожилых больных по гендерному признаку. Так, нами выявлено, что у пожилых женщин с СНпФВ ишемического генеза на фоне МС уровень лептина в крови был выше ( $\Delta$ , 33%), чем у мужчин.

Особенности углеводного обмена у мужчин и женщин представляют интерес для анализа, поскольку инсулинорезистентность является одной из кардинальных характеристик метаболического синдрома [16]. В нашей работе установлено,



что при наличии СНпФВ на фоне МС у пожилых женщин по сравнению с мужчинами определялась более высокая ( $\Delta$ , 17%) концентрация инсулина в крови.

При сравнительном анализе липидного спектра крови у мужчин и женщин мы не выявили статистически значимых различий по уровню общего холестерина и триглицеридов. Вместе с тем, были обнаружены особенности, связанные с уровнем в крови высоко атерогенных липопротеинов низкой плотности, уровень которых был у пожилых женщин выше ( $\Delta$ , 12%), чем у мужчин. В тоже время, показатель липопротеидов высокой плотности у пожилых женщин СНпФВ на фоне МС был ниже ( $\Delta$ , 10%), чем у мужчин. При интерпретации полученных результатов мы учитывали, что женщины, включенные в данное исследование, находились в периоде менопаузы. Известно, что у женщин среднего возраста с нормальной массой тела содержание в плазме, как общего холестерина, так и липопротеидов низкой плотности ниже, чем у мужчин, а липопротеидов высокой плотности – выше. При наступлении менопаузы у женщин, по мере снижения продукции эстрогенов, увеличивается количество висцерального жира, уменьшается активность печеночной липазы, что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности в крови [17].

**Заключение.** Таким образом, в нашем исследовании установлено, что абдоминальное ожирение у пожилых пациентов с СНпФВ ишемического генеза на фоне метаболического синдрома имеет прямую корреляцию с гиперлептинемией. Наличие признаков метаболического синдрома у пожилых больных СНпФВ ишемического генеза ассоциируется как с гиперинсулинемией, так и с инсулинорезистентностью, а липидный профиль крови отличается не только гиперхолестеринемией, но и гипертриглицеридемией, увеличением концентрации липопротеидов низкой плотности и снижением уровня липопротеидов высокой плотности. Установлены отдельные гендерные особенности у пожилых больных СНпФВ ишемического

генеза и нарушением метаболизма. Так, у пожилых женщин с СНпФВ ишемического генеза на фоне МС отмечается наиболее выраженное по сравнению с мужчинами абдоминальное ожирение, ассоциированное с более высокими уровнями лептина крови и инсулинорезистентности, более высоким уровнем ЛПНП и более низким содержанием ЛПВП.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The author has no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. Cells. 2020;9(1):242. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9010242>
3. Varounis C, Rallidis LS, Franco OH, et al. Prevalence of metabolic syndrome and association with burden of atherosclerotic disease in patients with stable coronary artery disease. Journal Current Medical Research and Opinion. 2016;32(6):1175-1181. DOI: <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1163257>
4. Драпкина ОМ, Шепель РН, Шальнова СА, и др. Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):725-732. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-725-732
5. Полякова ЕА, Драганова АС, Колодина ДА, и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная ги-

пертензия. 2017;23(6):488-497. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497>

6. Чумакова ГА, Отт АВ, Веселовская НГ, и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2015;(4):107-110. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-107-110>

7. Kyung WL, Dayeon S. Prospective Associations of Serum Adiponectin, Leptin, and Leptin-Adiponectin Ratio with Incidence of Metabolic Syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(9):3287. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17093287>

8. Вавилова ТП, Плетень АП, Михеев РК. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. Вопросы питания. 2017;86(2):5-13. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00028

9. Цанава ИА, Шаронова ЛА, Вербовой А.Ф. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;11:785-789.

10. Meyer-Gerspach AC, Cajacob L, Riva D, et al. Mechanisms Regulating Insulin Response to Intragastric Glucose in Lean and Non-Diabetic Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. PLoS One. 2016;11(3):e0150803. DOI: 10.1371/journal.pone.0150803

11. Sung K, Park H, Kim M, et al. Metabolic markers associated with insulin resistance predict type 2 diabetes in Koreans with normal blood pressure or prehypertension. Cardiovascular Diabetology. 2016;15:47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0368-7>

12. Gui MH, Ling Y, Liu L, et al. Effect of Metabolic Syndrome Score, Metabolic Syndrome, and Its Individual Components on the Prevalence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease. Chin Med J (Engl). 2017;130(6):669-677. DOI: 10.4103/0366-6999.201611

13. Братусь ВВ, Шумаков ВА, Талаева ТВ, и др. Нормализующее влияние триметазидина на компоненты синдрома инсулинорезистентности и функциональное состояние миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Украинский кардіологічний журнал. 2004;2:41-49.

14. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(2):579-584. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3739>

15. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ, Складановская ТВ. Современное состояние проблемы избыточной массы тела и ожирения у женщин. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017;4(64):3-7. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-3-7

16. Баянова Е.Г. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома у больных ожирением. Международный эндокринологический журнал. 2017;2(13):209-12. DOI: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100615

17. Мычка ВБ, Толстов СН, Салов ИА. Особенности формирования метаболического синдрома у женщин в разные фазы климактерического периода. Российский кардиологический журнал. 2015;4(120):73-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>

## References

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3-40. Russian. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346

2. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. Cells. 2020;9(1):242. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9010242>

3. Varounis C, Rallidis LS, Franco OH, et al. Prevalence of metabolic syndrome and association with burden of atherosclerotic disease in patients with stable coronary artery disease. Journal Current Medical Research and Opinion. 2016;32(6):1175-1181. DOI: <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1163257>

4. Drapkina OM, Shepel RN, Shalnova SA, et al. Basic Anthropometric Indices and Type 2 Diabetes Mellitus in Russian Population. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):725-732. Russian. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-725-732

5. Polyakova EA, Draganova AS, Kolodina DA, et al. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. Arterial Hypertension. 2017;23(6):488-

497. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497>

6. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. Russian Journal of Cardiology. 2015;(4):107-110. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-107-110>

7. Kyung WL, Dayeon S. Prospective Associations of Serum Adiponectin, Leptin, and Leptin-Adiponectin Ratio with Incidence of Metabolic Syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(9):3287. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17093287>

8. Vavilova TP, Pleten' AP, Mikheev RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017;86(2):5-13. Russian. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00028

9. Tsanova IA, Sharonova LA, Verbovoy AF. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. RMJ. 2017;11:785-789. Russian.

10. Meyer-Gerspach AC, Cajacob L, Riva D, et al. Mechanisms Regulating Insulin Response to Intragastric Glucose in Lean and Non-Diabetic Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. PLoS One. 2016;11(3):e0150803. DOI: 10.1371/journal.pone.0150803

11. Sung K, Park H, Kim M, et al. Metabolic markers associated with insulin resistance predict type 2 diabetes in Koreans with normal blood pressure or prehypertension. Cardiovascular Diabetology. 2016;15:47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0368-7>

12. Gui MH, Ling Y, Liu L, et al. Effect of Metabolic Syndrome Score, Metabolic Syndrome, and Its Individual Components on the Prevalence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease. Chin Med J (Engl). 2017;130(6):669-677. DOI: 10.4103/0366-6999.201611

13. Bratus VV, Shumakov VA, Talaeva TV, et al. Influence of trimetazidine on insulin resistance syndrome components and cardiac functional abilities in patients with ischemic heart disease. Ukrainian journal of cardiology. 2004;2:41-49. Russian.

14. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(2):579-584. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3739>

15. Tkachenko LV, Sviridova NI, Skladanovskaya TV. Current state of the problem of overweight and obesity in women. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2017;4(64):3-7. Russian. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-3-7

16. Bayanova EG. Interconnection between metabolic syndrome components in obese patients. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:209-12. Russian. DOI: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100615

17. Mychka VB, Tolstov SN, Salov IA. Specifics of metabolic syndrome pathophysiology in women at different phases of climacteric period. Russian Journal of Cardiology. 2015;4(120):73-78. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-73-78>

Статья поступила в редакцию 08.03.2020 г.

Поступила после доработки 03.05.2020 г

Принята к печати 26.05.2020 г.

Received 8 March 2020

Revised 3 May 2020

Accepted 26 May 2020

### Информация об авторе

**Елена Владимировна Гостева**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, E-mail: [pvb.gosteva@mail.ru](mailto:pvb.gosteva@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8771-2558.

### Information about the author

**Elena V. Gosteva**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Burdenko Voronezh State Medical University, E-mail: [pvb.gosteva@mail.ru](mailto:pvb.gosteva@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8771-2558.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-10

УДК 613.9; 612.67; 612.66

## Возрастные аспекты реабилитационно-лечебных мероприятий при остеоартросаркопорозе

А.Н. Ильницкий<sup>1</sup> , Т.Е. Ничик<sup>2</sup> , Е.В. Кудашкина<sup>1</sup> , Т.В. Куксова<sup>3</sup> ,  
Е.Л. Карпова<sup>3</sup> , Е.А. Воронина<sup>4</sup> , Э.В. Мудраковская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»»,

ул. 1-я Аэропортовская, д. 6, г. Москва, 125319, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области

«Тольяттинская городская клиническая больница №1»,

ул. Октябрьская, д. 68, корп. 2, г. Тольятти, 445009, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

<sup>4</sup> Департамент социальной защиты населения Кемеровской области,

Кузнецкий просп., д. 19, корп. А, г. Кемерово, 650991, Российская Федерация

Автор для переписки: А.Н. Ильницкий (a-ilnitski@yandex.ru)

### Резюме

**Актуальность:** У лиц старших возрастных групп проблема развития остеопороза становится все актуальнее и острее, так как развитие хрупкости костной ткани приводит к многочисленным переломам и развитию инвалидизирующего состояния, повышая летальность. Вне зависимости от наличия остеопороза, у каждого человека накапливается полиморбидность, что усугубляет течение и разрушение костно-хрящевой ткани. Появляются новые сочетанные состояния, такие как остеоартросаркопороз. **Цель исследования:** Оценить позитивные плейотропные эффекты антирезорбентов у пациентов в старшем возрасте с учетом хронизации возраст-ассоциированных патологий и наличием остеоартросаркопороза. Разработать лечебно-профилактические программы для таких пациентов с целью снижения полипрагмазии. **Материалы и методы:** С целью выявления позитивных плейотропных эффектов антирезорбентов у пациентов в старшем возрасте нами было сформировано две группы пациентов пожилого возраста. С учетом хронизации возраст-ассоциированных патологий нами были отобраны пациенты, имеющие нарушение толерантности к глюкозе и остеоартросаркопороз. Средний возраст пациентов составил  $67,9 \pm 0,7$  лет. Первой группе пациентов ( $n=34$ ) был назначен препарат Кальцеин. Второй группе пациентов ( $n=36$ ) было назначено лечение в виде Кальцемина и препарат золедроновой кислоты. Выявление положительных плейотропных эффектов антирезорбентов у пациентов в старшем возрасте определялось по динамики обмен-



ных процессов фосфора и кальция, динамике состояния мышечной ткани, потребности в гипогликемической терапии. **Результаты:** Полученные данные свидетельствуют о положительном плеiotропном эффекте золендроновой кислоты на обмен кальция у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом и нарушением толерантности к глюкозе. Положительные плеiotропные эффекты препаратов, содержащих золендроновую кислоту, выражались в увеличении мышечной силы в 1,6 раз, что является профилактикой прогрессирования и развития саркопении у таких пациентов, снижением степени болевого синдрома в позвоночном столбе в 1,4 раза и в костях в 1,6 раз, что непосредственно влияет на качество жизни пациентов старшего возраста. Еще одним положительным плеiotропным эффектом применения препаратов с содержанием золендроновой кислоты, можно считать снижение объемов остеопоретической терапии у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом. **Заключение:** В тактику ведения пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом целесообразно включать длительное применение препаратов, с содержанием золендроновой кислоты, так как они обладают плеiotропными эффектами.

**Ключевые слова:** остеоартросаркопоз; остеопороз; остеопения; саркопения; пожилой и старческий возраст; плеiotропные эффекты

**Для цитирования:** Ильницкий АН, Ничик ТЕ, Кудашкина ЕВ, и др. Возрастные аспекты реабилитационно-лечебных мероприятий при остеоартросаркопозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):261-272. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-10

## Age aspects of rehabilitation and treatment of osteosarcoarthrosis

Andrey N. Ilnitski<sup>1</sup> , Tatyana E. Nichik<sup>2</sup> , Elena V. Kudashkina<sup>1</sup> ,  
Tatyana V. Kuksova<sup>3</sup> , Evgenia L. Karpova<sup>3</sup> , Elena A. Voronina<sup>4</sup> ,  
Eleonora V. Mudrakovskaya<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Research Medical Center «Gerontology»,  
6 1-ya Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia

<sup>2</sup> Togliatti City Clinical Hospital No.1  
bld. 2, 68 October St., Tolyatti, 445009, Russia

<sup>3</sup> Burdenko Voronezh State Medical University,  
10 Studentskaya St., Voronezh, 394036, Russia

<sup>4</sup> Department of Social Protection of the Population of the Kemerovo region,  
bld. A, 19 Kuznetsk Ave., Kemerovo, 650991, Russia

Corresponding author: Andrey N. Ilnitski (a-ilnitski@yandex.ru)

### Abstract

**Background:** In older age groups, the problem of osteoporosis is becoming more urgent and acute, as the development of bone fragility leads to numerous fractures and the development of a disabling condition, increasing mortality. Regardless of the presence of osteoporosis, each person accumulates polymorbidity, which aggravates

the course and destruction of bone and cartilage tissue. New associated conditions appear, such as osteoarthrosarcoporosis. **The aim of the study:** To assess the positive pleiotropic effects of antiresorbents in older age taking into account the development of chronic age-associated pathologies and the presence of osteoarthrosis. To develop treatment and prevention programs for these patients in order to reduce polypragmasia. **Materials and methods:** In order to identify the positive pleiotropic effects of antiresorbents in older patients, we formed two groups of elderly patients. Taking into account the chronization of age-associated pathologies, we selected patients with impaired glucose tolerance and osteoarthrosarcoporosis. The average age of the patients was  $67.9 \pm 0.7$  years. Calcemin drug was prescribed to the first group of patients ( $n=34$ ). The second group of patients ( $n=36$ ) was treated with Calcemin and the zoledronic acid preparation. Detection of positive pleiotropic effects of antiresorbents in older patients was determined by the dynamics of phosphorus and calcium metabolism, the dynamics of the state of muscle tissue, and the need for hypoglycemic therapy. **Results:** The data obtained indicate a positive pleiotropic effect of zoledronic acid on calcium metabolism in older patients with osteoarthrosarcoporosis and impaired glucose tolerance. Positive pleiotropic effects of drugs containing zoledronic acid were expressed in an increase in muscle strength by 1.6 times, which is a prevention of the progression and development of sarcopenia in these patients, reducing the degree of pain in the vertebral column by 1.4 times and in the bones by 1.6 times, which directly affects the quality of life of older patients. A decrease in the volume of osteoporetic therapy in older patients with osteoarthrosarcoporosis can be considered as another positive pleiotropic effect of the use of drugs containing zoledronic acid. **Conclusion:** In the management of older patients with osteoarthrosarcoporosis, it is advisable to include long-term use of drugs containing zoledronic acid, since they have pleiotropic effects.

**Keywords:** osteosarcoarthrosis; osteoporosis; osteopenia; sarcopenia; elderly and senile age; pleiotropic effects

**For citation:** Ilitski AN, Nichik TE, Kudashkina EV, et al. Age aspects of rehabilitation and treatment of osteosarcoarthrosis. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):261-272. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-10

**Введение.** У лиц старших возрастных групп проблема развития остеопороза становится все актуальнее и острее, так как развитие хрупкости костной ткани приводит к многочисленным переломам и развитию инвалидизирующего состояния, повышая летальность [1, 2, 3].

Инволютивные процессы способствуют потере компактного и губчатого вещества костной массы. С каждым годом идет прогрессирование снижения количества губчатого вещества, достигая к 70 годам уменьшения на от 20,1 до 46,3 %. Причем стоит особо отметить, что снижение массы губчатого вещества начинается уже с возраста 25 лет [4, 5, 6].

Вне зависимости от наличия остеопороза, у каждого человека накапливается полиморбидность, что усугубляет течение и разрушение костно-хрящевой ткани. По данным литературы в пожилом возрасте индекс полиморбидности достигает в среднем 5,8 патологий на человека. С каждым десятилетием добавляется еще по 1-1,5 патологий [7, 8, 9]. Появляются новые сочетанные состояния, такие как остеоартросаркопороз.

Понимание патофизиологии остеопороза эволюционировало. Факторы, влияющие на развитие остеопороза следующие: дефекты в микроархитектуре трабекул, дефекты внутренних материальных свойств костной ткани, дефекты репара-

тивной функции и темпов ремоделирования кости. Эти факторы также возникают в контексте возрастной потери костной массы. Клинические исследования депривации эстрогенов, антирезорбтивов, механической нагрузки способствовали дальнейшему изучению факторов, влияющих на качество костной ткани, и механизмов, лежащих в их основе. Этот прогресс привел к появлению нескольких новых лекарственных мишеней в лечении остеопороза. Систематическое лечение остеартросаркопороза включает в себя различные медикаментозные средства и немедикаментозные методы, такие как применения нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков [10, 11]; применение средств, снижающих тонус скелетной мускулатуры с уменьшением двигательной активности; дозированные физические нагрузки и лечебную физкультуру [12]; ношение корсетов; массаж через 3-6 месяцев от начала фармакотерапии [13]; применение специального питания [14].

Взаимовлияние сопутствующих остеартросаркопорозу заболеваний дает атипичную клиническую картину, приводит к повышению риска развития осложнений, что снижает качество жизни и ухудшает прогностические факторы [15]. В связи с этим терапия остеартросаркопороза представляет собой сложную проблему, особенно у лиц старшего возраста, представляет собой ряд комплексных мероприятий, направленных на восстановление обмена в костной ткани, профилактику прогрессирования данного заболевания, а также на восстановление нейроиммунно-эндокринных и микроэлементарных нарушений, коррекции метаболического обмена. Такого рода нарушения связаны как с остеопеническим синдромом, так и с наличием множества возраст-ассоциированных патологий [16, 17].

Поэтому проведение исследований в области изучения позитивных плейотропных эффектов лекарственных препаратов представляется актуальным и перспективным с точки зрения снижения полипрагмазии пациента старшего возраста.

**Цель исследования.** Оценить позитивные плейотропные эффекты антирезор-

бентов у пациентов в старшем возрасте с учетом хронизации возраст-ассоциированных патологий и наличием остеартросаркопороза. Разработать лечебно-профилактические программы для таких пациентов с целью снижения полипрагмазии.

#### **Материалы и методы исследования.**

Базы исследования определялись согласно международному проекту GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience), который был создан для выявления способов снижения полипрагмазии у пациентов старшего возраста.

С целью выявления позитивных плейотропных эффектов антирезорбентов у пациентов в старшем возрасте нами было сформировано две группы пациентов пожилого возраста. С учетом хронизации возраст-ассоциированных патологий нами были отобраны пациенты, имеющие нарушение толерантности к глюкозе и остеартросаркопороз. Средний возраст пациентов составил  $67,9 \pm 0,7$  лет.

Первой группе пациентов ( $n=34$ ) была назначена следующая терапия антирезорбентами: препарат Кальцемин® (Calcemin®, код EAN: 4250369502219, № П N015890/01, 2009-06-30, Байер АО (Россия)), состоящий из кальция (в виде кальция цитрата тетрагидрата и кальция карбоната, 250 мг), витамина D<sub>3</sub> (колекальциферол, 50 МЕ), цинка (в виде цинка оксида, 2 мг), меди (в виде меди оксида, 0,5 мг), марганца (в виде марганца сульфата, 0,5 мг), бора (в виде натрия бората декагидрата, 50 мкг), по 1 таблетке 2 раза в день во время еды, 3 месяца.

Второй группе пациентов ( $n=36$ ) было назначено лечение в виде препарата Кальцемина® (Calcemin®), состоящего из кальция (в виде кальция цитрата тетрагидрата и кальция карбоната, 250 мг), витамина D<sub>3</sub> (колекальциферол, 50 МЕ), цинка (в виде цинка оксида, 2 мг), меди (в виде меди оксида, 0,5 мг), марганца (в виде марганца сульфата, 0,5 мг), бора (в виде натрия бората декагидрата, 50 мкг), по 1 таблетке 2 раза в день во время еды, 3 месяца, и препарата Зомета® (Zometa®), который состоит из золедроновой кислоты моногидрата, 4,264 мг. Введение препарата

проводилось внутривенно, капельно, 1 раз в месяц, на протяжении 3х месяцев. Препарат разводили в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Выявление положительных плеiotропных эффектов антирезорбентов у пациентов в старшем возрасте определялось по динамики обменных процессов фосфора и кальция, динамике состояния мышечной ткани, потребности в гипогликемической терапии.

Полученные данные обработаны в соответствии с современными стандартами медицинской статистики (вычисление интенсивных показателей со средней ошиб-

кой, оценка значимости полученных результатов по критерию t-Стьюдента, проведение корреляционного анализа).

**Результаты и их обсуждение.** Динамика обмена фосфора и кальция у пациентов старших групп с остеартросаркопозом показала, что у таких пациентов уровень кальция находится в низких пределах на фоне повышенного уровня паратиреоидного гормона. Однако особо следует отметить, что применение Кальцемина позволило повысить уровень кальция в крови у пациентов в 1,6 раз, но не достичь нормальных пределов. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена (M±m)**

Table 1

**Biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism (M±m)**

| Исследуемый показатель                 | Уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена |           |                                     |            |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------|------------|
|                                        | Препарат Кальцемин (n=30)                       |           | Препараты Кальцемин + Зомета (n=32) |            |
|                                        | До                                              | После     | До                                  | После      |
| Уровень паратиреоидного гормона, пг/мл | 94,3±0,02                                       | 97,7±0,02 | 98,1±0,02                           | 84,8±0,02* |
| Уровень кальция, ммоль/л               | 1,4±0,02                                        | 2,0±0,04  | 1,3±0,02                            | 2,5±0,04*  |
| Уровень фосфора, ммоль/л               | 0,07±0,01                                       | 1,2±0,01  | 0,07±0,01                           | 1,3±0,01   |

Примечание: \*  $p < 0,05$  между показателями в основной группе до и через 3 месяца после проведенной терапии.

Note: \*  $p < 0.05$  between the indicators in the main group before and 3 months after the therapy.

Применение препаратов, содержащих золедроновую кислоту моногидрата, позволяет повысить уровень кальция в сыворотке крови до нормальных референсных значений. Полученные данные свидетельствуют о положительном плеiotропном эффекте золедроновой кислоты на обмен кальция у пациентов старшего возраста с остеартросаркопозом и нарушением толерантности к глюкозе.

Также нами был изучен уровень паратиреоидного гормона при различных стадиях развития синдрома саркопении. По мере утяжеления и прогрессирования развития синдрома саркопении, уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови увеличивался ( $r = +0,987$ ,  $p < 0,05$ ). Однако применение препаратов, содержащих золедроновую кислоту моногидрата, позволило уменьшить уровень паратирео-

идного гормона в среднем на  $13,3 \pm 0,02$  пг/мл от исходного уровня для каждого исследуемого пациента. Полученные данные подтверждают положительный плеiotропный эффект золедроновой кислоты на гормональный статус пациентов и прогрессирование синдрома саркопении при остеартросаркопозе.

Нами не обнаружено влияния применения золедроновой кислоты на обмен фосфора у пациентов старшего возраста при остеартросаркопозе.

Уровень фосфора колебался до и после применения препаратов с сохранением в пределах нормы. Такие данные связаны со вторичным повышением уровня паратиреоидного гормона и снижением уровня кальция в сыворотке крови с сохранностью функциональной способности парацитовидных желез.



У каждого исследуемого пациента старшего возраста с остеоартросаркопорозом было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Для анализа плеiotропного эффекта антирезорбентивной терапии в отношении метаболического обмена,

нами были выделены пациенты, имеющие метаболический синдром и проанализирован уровень фосфора у таких пациентов в зависимости от стадии метаболического синдрома. Данные приведены на рисунке 1.

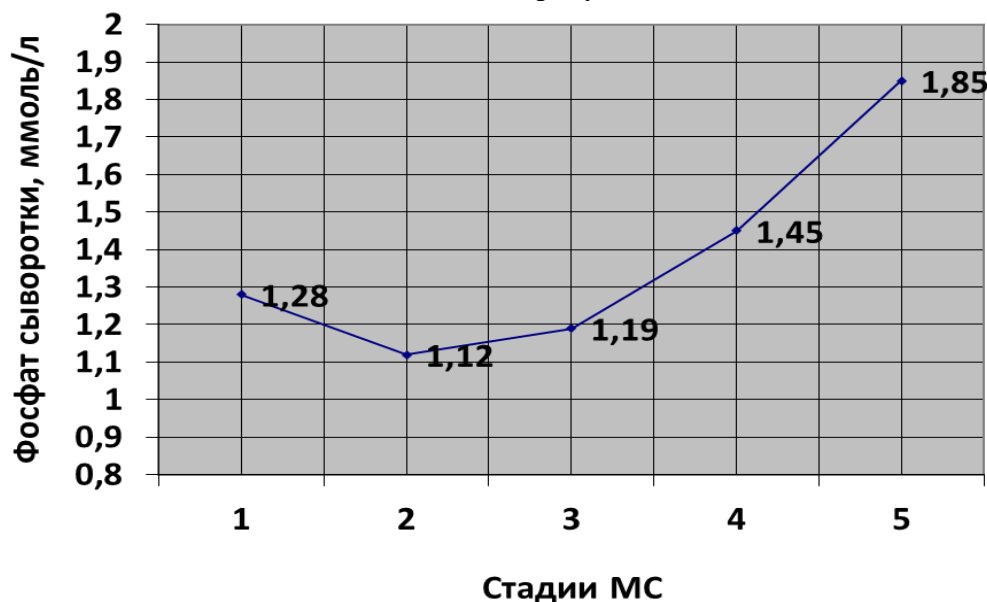


Рис. 1. Уровень фосфора в сыворотке крови в зависимости от тяжести метаболического синдрома (ммоль/л) у пациентов при остеоартросаркопорозе

Fig. 1. The level of phosphorus in the blood serum depending on the severity of the metabolic syndrome (mmol / l) in patients with osteoarthrosarcoporosis

Таким образом, нами был оценен полиморбидный фон пациентов с остеоартросаркопорозом и выявлено, что динамика уровня фосфора в сыворотке крови на разных стадиях метаболического синдрома имела кривую U-образной формы, однако положительного плеiotропного эффекта

золедроновой кислоты на обмен фосфора в нашем исследовании выявлено не было.

Динамика клинической картины у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопорозом и нарушением толерантности к глюкозе на фоне лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2

### Клиническая динамика у пациентов на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Table 2

### Clinical dynamics in patients on the background of treatment ( $M \pm m$ )

| Исследуемый показатель                                             | Данные по показателям     |           |                                     |            |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------|-------------------------------------|------------|
|                                                                    | Препарат Кальцецин (n=30) |           | Препараты Кальцецин + Зомета (n=32) |            |
|                                                                    | До                        | После     | До                                  | После      |
| Уровень мышечной силы (кг)                                         | 30,0±0,01                 | 30,9±0,01 | 30,8±0,01                           | 48,1±0,03* |
| Уровень болевого синдрома в позвоночном столбе (баллы, $M \pm m$ ) | 3,2±0,01                  | 3,1±0,01  | 3,2±0,01                            | 2,3±0,01*  |
| Уровень боли в костях (баллы, $M \pm m$ )                          | 7,1±0,01                  | 7,9±0,01  | 7,6±0,01                            | 4,9±0,01*  |

Примечание: \*  $p < 0,05$  между показателями в основной группе до и через 3 месяца после проведенной терапии.

Note: \*  $p < 0.05$  between the indicators in the main group before and 3 months after the therapy.

Применение препаратов, содержащих золедроновую кислоту, привело к улучшению динамики клинического статуса у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом и нарушением толерантности к глюкозе. Положительные плеiotропные эффекты препаратов, содержащих золедроновую кислоту, выражались в увеличении мышечной силы в 1,6 раз, что является профилактикой прогрессирования и развития саркопении у таких пациентов, снижением степени болевого синдрома в

позвоночном столбе в 1,4 раза и в костях в 1,6 раз, что непосредственно влияет на качество жизни пациентов старшего возраста.

Нами также выявлены прямые положительные плеiotропные эффекты золедроновой кислоты на прогрессирование синдрома саркопении. Для этого использована классификация по данным European Working Group on Sarcopenia in Older People от 2010 года.

Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Синдром саркопении и его вклад в развитие остеопороза у пациентов обеих групп (ФН, %)**

Table 3

**The syndrome of sarcopenia and its contribution to the development of osteoporosis in patients of both groups (FN, %)**

| Наличие синдрома саркопении | До начала исследования (n=62)    |                                 | Препарат Кальцецин (n=30)        |                                 | Препараты Кальцецин + Зомета (n=32) |                                 |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
|                             | ФН вклада в развитие остеопороза | Доля в структуре саркопении (%) | ФН вклада в развитие остеопороза | Доля в структуре саркопении (%) | ФН вклада в развитие остеопороза    | Доля в структуре саркопении (%) |
| Нет саркопении              | 0,000                            | 5,7                             | 0,000                            | 6,8                             | 0,000                               | 15,1                            |
| Пресаркопения               | 0,133                            | 13,8                            | 0,143                            | 16,4                            | 0,103                               | 52,3                            |
| Легкая степень              | 0,598                            | 50,6                            | 0,641                            | 48,2                            | 0,567                               | 18,6                            |
| Тяжелая степень             | 0,678                            | 29,9                            | 0,821                            | 28,6                            | 0,761                               | 14,2                            |
| Всего                       |                                  | 100                             |                                  | 100                             |                                     | 100                             |

Нами были получены данные, что у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе наибольшее распространение имеет легкая степень синдрома саркопении. Также обращает на себя внимание тот факт, что наличие остеопороза усугубляет степень синдрома саркопении ( $r = +0,88$ ,  $p < 0,05$ ). Применение препаратов, содержащих золедроновую кислоту, снижает степень прогрессирования синдрома саркопении у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом и нарушением

толерантности к глюкозе. Это доказывает положительный плеiotропный эффект золедроновой кислоты в отношении прогрессирования синдрома саркопении у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом.

В дополнение нами определена математическая модель снижения объемов остеопоретической терапии по P.Weber (2014) в соответствии с применением препаратов, содержащих золедроновую кислоту (рис. 2).

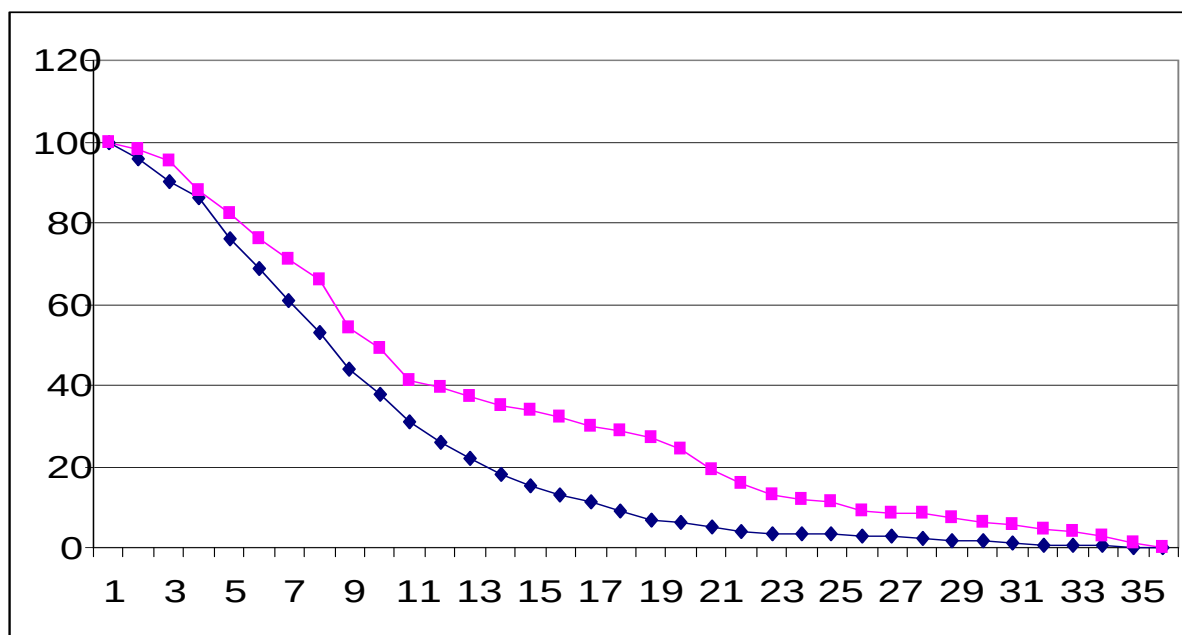


Рис. 2. Математическая модель снижения объемов остеопоротической терапии по P.Weber

Fig. 2. Mathematical model for reducing the volume of osteopathic therapy by P. Weber

Примечание: синяя линия – применение препарата Кальцемина; красная линия – применение препарата Кальцемина и препарата Зомета.

Note: the blue line is the use of Calcemin; the red line is the use of Calcemin and Zomet.

Таким образом, еще одним положительным плеiotропным эффектом применения препаратов, с содержанием золедроновой кислоты, можно считать снижение объемов остеопоротической терапии у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом.

Не существует общепринятых стратегий комбинированного медикаментозного лечения остеопороза, в то время как при других важных хронических заболеваниях комбинации различных лекарственных средств используются, как правило, для улучшения терапевтических результатов и снижения риска развития нежелательных явлений [18]. Предполагается, что успех комбинированных методов лечения связан с различными способами действия соответствующих одиночных методов лечения и отдельных препаратов [19]. В литературе описаны положительные эффекты применения антирезорбтивных препаратов у пациентов с остеопорозом [20].

Так, в доклинических экспериментальных исследованиях на овариэктомированных крысах комбинация золедроновой

кислоты и препаратов кальция показала значительно лучший эффект по увеличению костного объема по сравнению с монотерапией [21]. Клинические исследования показали лучшую эффективность комбинации золедроновой кислоты и препаратов кальция в повышении плотности костной ткани и снижении частоты переломов. Также в данном исследовании было доказано, что снижение повышенных уровней паратгормона комбинацией золедроновой кислоты и препаратов кальция по сравнению с применением монопрепарата золедроновой кислоты увеличивает эффективность золедроновой кислоты [22].

Однако нами не найдено работ, посвященных выявлению плеiotропных эффектов и влияния на полиморбидный фон антирезорбтивных препаратов у пациентов старшего возраста, что и обусловило актуальность проведенного нами исследования.

**Заключение.** Изучение особенностей клинико-биохимических показателей у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом показало преимущество ис-

пользования препаратов, с содержанием золендроновой кислоты, которые обладают рядом плейотропных эффектов.

Применение препаратов, содержащих золендроновую кислоту моногидрата, позволяет повысить уровень кальция в сыворотке крови до нормальных референсных значений. Полученные данные свидетельствуют о положительном плейотропном эффекте золендроновой кислоты на обмен кальция у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом и нарушением толерантности к глюкозе.

Применение препаратов, содержащих золендроновую кислоту, привело к улучшению динамики клинического статуса у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом и нарушением толерантности к глюкозе. Положительные плейотропные эффекты препаратов, содержащих золендроновую кислоту, выражались в увеличении мышечной силы в 1,6 раз, что является профилактикой прогрессирования и развития саркопении у таких пациентов, снижением степени болевого синдрома в позвоночном столбе в 1,4 раза и в костях в 1,6 раз, что непосредственно влияет на качество жизни пациентов старшего возраста.

Еще одним положительным плейотропным эффектом применения препаратов с содержанием золендроновой кислоты, можно считать снижение объемов остеопоротической терапии у пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом.

Таким образом, в тактику ведения пациентов старшего возраста с остеоартросаркопозом целесообразно включать длительное применение препаратов, с содержанием золендроновой кислоты, так как они обладают плейотропными эффектами.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Горелик СГ, Ильницкий АН, Журавлева ЯВ, и др. Основные клинические синдромы в гериатрической практике. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2011;16(1):102-106.
2. Донцов ВИ, Крутько ВН. Является ли лечение возрастных заболеваний анти-возрастной терапией: роль синдромов старения в общей схеме патогенеза старения. Клиническая геронтология. 2019;9-10(25):48.
3. Горбунова МА. Старение человеческого организма: причины, профилактика, подходы к торможению старения. Студенческий. 2019;29-1:21-23.
4. Шарашкина НВ, Рунихина НК, Ткачева ОН, и др. Распространённость, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. Клиническая геронтология. 2016;3-4(22):46-51.
5. Хорошилов ИЕ. Причины, диагностика, лечение саркопении и кахексии. Вопросы питания. 2016;2(85):64-65.
6. Мазеркина НА. Саркопения, гормон роста и остеоартроз. Вопросы диетологии. 2017;1(7):70-71.
7. Калинин СЮ. Саркопения: определение, классификация, методы SMART-диагностики. Современные методы профилактики и борьбы с саркопенией. Вопросы диетологии. 2017;1(7):68-69.
8. Binicier OB, Günay S. The efficacy and adverse effects of budesonide in remission induction treatment of autoimmune hepatitis: a retrospective study. Croatian Medical Journal. 2019;60(4):345-351. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.345
9. Grigorie D, Sucaliuc A. Prevention of falls and fractures – to "d" or not to "d"? Acta Endocrinologica. 2018;14(2):235-237. DOI: 10.4183/aeb.2018.235
10. Alayarian A. Trauma, resilience and healthy and unhealthy forms of dissociation. Journal of Analytical Psychology. 2019;64(4):587-606. DOI: 10.1111/1468-5922.12522



11. Weaver SR, Hernandez LL. Could use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Lactation Cause Persistent Effects on Maternal Bone? *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2018;23(1-2):5-25. DOI: 10.1007/s10911-018-9390-6

12. Atik OŞ. There is an association between sarcopenia, osteoporosis, and the risk of hip fracture. *Eklemler Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2019;30(1):1. DOI: 10.5606/ehc.2019.001

13. Paschalis EP, Klaushofer K, Hartmann MA. Material properties and osteoporosis. *F1000Research*. 2019;22:8. DOI: 10.12688/f1000research.18239.1

14. Lin HH, Huang CY, Hwang LC. Association between metabolic syndrome and osteoporosis in Taiwanese middle-aged and elderly participants. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):48-55. DOI: 10.1007/s11657-018-0467-z

15. Del-Valle M, Lins E, Ana P. Assessment of simulated osteoporosis in alveolar bone using optical coherence tomography. *Journal of Biophotonics*. 2019;12(12):201-209. DOI: 10.1002/jbio.201900171

16. Adler RA. Practical Issues in Vitamin D Replacement. *Frontiers of hormone research*. 2018;50:66-71. DOI: 10.1159/000486068

17. Wang CE, Wang JQ, Luo YJ. Systemic tracking of diagnostic function modules for postmenopausal osteoporosis in a differential co-expression network view. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(3):2961-2967. DOI: 10.3892/etm.2018.5787

18. Aresta C, Passeri E, Corbetta S. Symptomatic Hypercalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism Is Associated with Severity of Disease, Polypharmacy, and Comorbidity. *International Journal of Endocrinology*. 2019;30:172-174. DOI: 10.1155/2019/7617254

19. Dai W, Sun Y, Zhong G. A Network Pharmacology Approach to Estimate the Active Ingredients and Potential Targets of *Cuscutae semen* in the Treatment of Osteoporosis. *Medical Science Monitor*. 2020;21:920-926. DOI: 10.12659/MSM.920485

20. Alarcon T, Ojeda-Thies C, Sáez-López P, et al. Usefulness of a national hip fracture registry to evaluate the profile of patients in whom antiosteoporotic treatment is prescribed following hospital discharge. *Osteoporosis International*. 2020;20:123-127. DOI: 10.1007/s00198-020-05341-z

21. Guder C, Gravius S, Burger C. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay

Between Bone and the Immune System. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:58-61. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00058

22. Xu DM, Xu H, Liu J, et al. Effect of Thunder-Fire Moxibustion on Pain, Quality of Life, and Tension of Multifidus in Patients with Primary Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*. 2018;3:77-81. DOI: 10.12659/MSM.909725

## References

1. Gorelik SG, Ilnitskii AN, Zhuravleva YaV, et al. Major Clinical Syndromes in Geriatric Practice. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy*. 2011;16(1):102-106. Russian.

2. Doncov VI, Krut'ko VN. Is the treatment of age-related diseases anti-aging therapy: the role of aging syndromes in the overall pathogenesis of aging. *Clinical gerontology*. 2019;9-10(25):48. Russian.

3. Gorbunova MA. Aging of the human body: causes, prevention, approaches to inhibiting aging. *Studencheskij*. 2019;29-1:21-23. Russian.

4. Sharashkina NV, Runihina NK, Tkacheva ON, et al. Prevalence, diagnostic methods and correction of sarcopenia in the elderly. *Clinical gerontology*. 2016;3-4(22):46-51. Russian.

5. Horoshilov IE. Causes, diagnosis, treatment of sarcopenia and cachexia. *Problems of Nutrition*. 2016;2(85):64-65. Russian.

6. Mazerkina NA. The sarcopenia, growth hormone and osteoarthritis. *Nutrition*. 2017;1(7):70-71. Russian.

7. Kalinchenko SJ. Sarcopenia: definition, classification, methods of SMART diagnostics. Modern methods of prevention and control of sarcopenia. *Problems of Nutrition*. 2017;1(7):68-69. Russian.

8. Binicier OB, Günay S. The efficacy and adverse effects of budesonide in remission induction treatment of autoimmune hepatitis: a retrospective study. *Croatian Medical Journal*. 2019;60(4):345-351. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.345

9. Grigorie D, Sucaliuc A. Prevention of falls and fractures – to "d" or not to "d"? *Acta Endocrinologica*. 2018;14(2):235-237. DOI: 10.4183/aeb.2018.235

10. Alayarian A. Trauma, resilience and healthy and unhealthy forms of dissociation. *Journal of Analytical Psychology*. 2019;64(4):587-606. DOI: 10.1111/1468-5922.12522

11. Weaver SR, Hernandez LL. Could use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Lactation Cause Persistent Effects on Maternal Bone? *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2018;23(1-2):5-25. DOI: 10.1007/s10911-018-9390-6

12. Atik OŞ. There is an association between sarcopenia, osteoporosis, and the risk of hip fracture. *Eklemler Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2019;30(1):1. DOI: 10.5606/ehc.2019.001

13. Paschalis EP, Klaushofer K, Hartmann MA. Material properties and osteoporosis. *F1000Research*. 2019;22:8. DOI: 10.12688/f1000research.18239.1

14. Lin HH, Huang CY, Hwang LC. Association between metabolic syndrome and osteoporosis in Taiwanese middle-aged and elderly participants. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):48-55. DOI: 10.1007/s11657-018-0467-z

15. Del-Valle M, Lins E, Ana P. Assessment of simulated osteoporosis in alveolar bone using optical coherence tomography. *Journal of Biophotonics*. 2019;12(12):201-209. DOI: 10.1002/jbio.201900171

16. Adler RA. Practical Issues in Vitamin D Replacement. *Frontiers of hormone research*. 2018;50:66-71. DOI: 10.1159/000486068

17. Wang CE, Wang JQ, Luo YJ. Systemic tracking of diagnostic function modules for postmenopausal osteoporosis in a differential co-expression network view. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(3):2961-2967. DOI: 10.3892/etm.2018.5787

18. Aresta C, Passeri E, Corbetta S. Symptomatic Hypercalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism Is Associated with Severity of Disease, Polypharmacy, and Comorbidity. *International Journal of Endocrinology*. 2019;30:172-174. DOI: 10.1155/2019/7617254

19. Dai W, Sun Y, Zhong G. A Network Pharmacology Approach to Estimate the Active Ingredients and Potential Targets of *Cuscuta semen* in the Treatment of Osteoporosis. *Medical Science Monitor*. 2020;21:920-926. DOI: 10.12659/MSM.920485

20. Alarcon T, Ojeda-Thies C, Sáez-López P, et al. Usefulness of a national hip fracture registry to evaluate the profile of patients in whom antiosteoporotic treatment is prescribed following hospital discharge. *Osteoporosis International*. 2020;20:123-127. DOI: 10.1007/s00198-020-05341-z

21. Guder C, Gravius S, Burger C. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay

Between Bone and the Immune System. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:58-61. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00058

22. Xu DM, Xu H, Liu J, et al. Effect of Thunder-Fire Moxibustion on Pain, Quality of Life, and Tension of Multifidus in Patients with Primary Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*. 2018;3:77-81. DOI: 10.12659/MSM.909725

Статья поступила в редакцию 17.12.2019 г.

Поступила после доработки 18.03.2020 г

Принята к печати 10.04.2020 г.

Received 17 December 2019

Revised 18 March 2020

Accepted 10 April 2020

### Информация об авторах

**Андрей Николаевич Ильницкий**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»», E-mail: a-ilnitski@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1090-4850.

**Татьяна Евгеньевна Ничик**, кандидат медицинских наук, заведующая нефрологическим отделением ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №1», E-mail: hospital1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0492-1723.

**Елена Владимировна Кудашкина**, научный сотрудник АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0001-8274-6735.

**Татьяна Васильевна Куксова**, доцент института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», E-mail: sirostovceva@vrngmu.ru, ORCID: 0000-0002-1554-0443.

**Евгения Леонидовна Карпова**, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», E-mail: karpovael@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2607-182X.

**Елена Анатольевна Воронина**, начальник Департамента социальной защиты населения Кемеровской области, E-mail: depart@dsznko.ru, ORCID: 0000-0001-6602-3932.

**Элеонора Викторовна Мудраковская**, научный сотрудник АНО «Научно-иссле-дова-

тельский медицинский центр «Геронтология», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-2130-9096.

#### Information about the authors

**Andrey N. Ilnitski**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the Research Medical Center «Gerontology», E-mail: a-ilnitski@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1090-4850.

**Tatyana E. Nichik**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Nephrology Department of the Togliatti City Clinical Hospital No.1, E-mail: hospital1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0492-1723.

**Elena V. Kudashkina**, Researcher of the Research Medical Center «Gerontology», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0001-8274-6735.

**Tatyana V. Kuksova**, Associate Professor of the Institute of Continuing Professional Education of the Burdenko Voronezh State Medical University, E-mail: sirostovceva@vrngmu.ru, ORCID: 0000-0002-1554-0443.

**Evgenia L. Karpova**, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the Burdenko Voronezh State Medical University, E-mail: karpovael@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2607-182X.

**Elena A. Voronina**, Head of the Department of Social Protection of the Population of the Kemerovo region, E-mail: depart@dsznko.ru, ORCID: 0000-0001-6602-3932.

**Eleonora V. Mudrakovskaya**, Researcher of the Research Medical Center «Gerontology», E-mail: info@medprofedu.ru, ORCID: 0000-0002-2130-9096.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-11

УДК 626.89:133.1:378:159.9

# Медицинский оккультизм: распространенность и влияние на клиническую психиатрическую практику

О.В. Севостьянов 

Городское бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Люберецкий психоневрологический диспансер»,  
ул. Пионерская, д. 10, г.о. Люберцы, р.п. Томилино, 140070, Российская Федерация  
Автор для переписки: О.В. Севостьянов (oleg\_sevostyanov@inbox.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Оккультные практики широко распространены во всем мире и оказывают негативное воздействие на приверженцев среди пациентов. **Цель исследования:** Изучение распространенности медицинского оккультизма и оказываемого им негативного влияния для разработки профилактических рекомендаций. **Материалы и методы:** Обследовано 1110 человек различных социальных групп (представителей населения – 256, врачей-психиатров – 73, медицинских сестер – 158, младшего медицинского персонала – 119 и больных расстройствами шизофренического спектра – 504 человека). Применялись медико-социологический, психометрический, клинико-психопатологический и методы непараметрической статистики. **Результаты:** Установлено, что верят в колдовство 48,8% больных шизофренического спектра, 40,5% – медицинских сестер и 38,7% – младшего медицинского персонала; реже – 34% представители населения и 16,4% – врачей-психиатров. Более высокие цифры получены в отношении веры в ясновидение: от 59,4% среди пациентов, до 43,4% – у населения. В реалистичность «черной магии» и астрологии получены сходные цифры. Значительная часть среди всех социальных групп допускают возможность как вызвать заболевание при помощи оккультных практик, так и излечить человека. Оказались готовы рекомендовать обращение к адептам оккультизма от 16,4% врачей-психиатров до 41% представителей населения. Сходные цифры получены и со стороны медицинских сестер и младшего медицинского персонала. Фактором риска формирования оккультных убеждений является обращение к адептам оккультизма в детстве по инициативе родителей. Клиническими особенностями пациентов, обращающихся за помощью к адептам оккультизма являются преобладание «мягких» форм психических расстройств с аффективным регистром, удовлетворительная социальная адаптация и низкая комплаентность. Негативными последствиями обращения за помощью к адептам оккультизма были суицидальные попытки, несвоевременное оказание психиатрической помощи, обострение заболевания и формирование бредовой фабулы оккультной тематики. **Заключение:** Проведение психообразовательной работы и реализация программы психосоциальной терапии статистически зна-



чимо снижает число убежденных в реальной силе адептов оккультизма и готовых рекомендовать обращение к ним за помощью.

**Ключевые слова:** медицинский оккультизм; оккультные убеждения; ясновидящие; экстрасенсы; народные целители; больные шизофренией; клинические последствия; социальные последствия; психопрофилактика

**Для цитирования:** Севостьянов ОВ. Медицинский оккультизм: распространенность и влияние на клиническую психиатрическую практику. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):273-288. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-11

# Medical Occultism: prevalence and impact on clinical psychiatric practice

Oleg V. Sevostyanov 

Lyubertsy Neuropsychiatric Dispensary,  
10 Pionerskaya St., Lyubertsy, Tomilino, 140070, Russian Federation  
*Corresponding author: Oleg V. Sevostyanov (oleg\_sevostyanov@inbox.ru)*

## Abstract

**Background:** Occult practices are widespread throughout the world and have a negative effect on adherents among patients. **The aim of the study:** To analyze the prevalence of medical occultism and the negative impact it has on the development of preventive recommendations. **Materials and methods:** A sample of 1110 people from various social groups (general population – 256, psychiatrists – 73, nurses – 158, medical attendants – 119, and patients with schizophrenic spectrum disorders – 504) was examined. Medical-sociological, psychometric, clinical-psychopathological and nonparametric statistics methods were used. **Results:** It was found that 48.8% of schizophrenic patients, 40.5% of nurses and 38.7% of medical attendants believe in witchcraft; less often – 34% of the population and 16.4% of psychiatrists. Higher numbers were obtained in relation to belief in clairvoyance: from 59.4% among patients, to 43.4% among the population. Similar figures are obtained in beliefs about "black magic" and astrology. A significant part among all social groups allows the possibility of both causing the disease and healing the person with the occult practices. From 16.4% of psychiatrists to 41% of the population turned out to be ready to recommend applying to the adepts of the occult. Similar figures were obtained from nurses and medical attendants. Applying to the adherents of the occult in childhood at the initiative of parents is a risk factor for the formation of occult beliefs. The clinical features of patients who seek help of the adepts of the occult are the predominance of "mild" forms of mental disorders with an affective register, satisfactory social adaptation, and low compliance. The negative consequences of seeking help from the adepts of the occult included suicidal attempts, untimely provision of psychiatric care, exacerbation of the disease and the formation of a delusional plot of occult subjects. **Conclusion:** The conduct of psycho-educational work and the implementation of the program of psychosocial therapy are statistically significant in reducing the number of people who are convinced in real power of the adepts of the occult and are ready to recommend seeking their help.

**Keywords:** medical occultism; occult beliefs; clairvoyants; psychics; folk healers; patients with schizophrenia; clinical consequences; social consequences; psychoprophylaxis

**For citation:** Sevostyanov OV. Medical Occultism: prevalence and impact on clinical psychiatric practice. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):273-288. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-11

**Введение.** Традиционные и взаимодополняющие системы медицины охватывают широкий спектр практик, которые обычно включаются в контекстуальную культурную среду, отражая общественные убеждения, опыт, религию и духовность. Данные из разных стран мира, особенно из стран с низким и средним уровнем дохода, свидетельствуют о том, что традиционные системы медицины обычно используется большим количеством людей с психическими заболеваниями [1, 2, 3].

В некоторых странах целители и работники вторичной медицинской помощи в секторе биомедицинского психического здоровья в сельских районах признают ценность сотрудничества, и с оптимизмом смотрят на возможность совместной работы. Тем не менее, рекомендуется проходить официальный путь от традиционных целителей к биомедицинскому подходу к психическому здоровью и обращению в официальные службы здравоохранения [4].

Традиционные верования и целительство играют важную роль в социально-культурной и политической жизни людей в странах Восточного Средиземноморья и Африканского континента. Целители коренных верований высоко ценятся и считаются духовными или моральными наставниками [5], а также выполняют многие функции, в том числе как хранители традиционной африканской религии и обычаев [6]. При этом они в своей практике слишком широко обобщают случайные примеры успеха для привлечения клиентов. «Магия» функционирует как метапрагматический дискурс для привлечения клиентов из скептической публики, которая сомневается в эффективности любых терапевтических вмешательств, и действует параллельно с другими практическими (и действенными) лечебными действиями [7].

Авторы, изучающие традиционную медицину в странах Африки и среди коренных жителей Америки, сообщают, что традиционные целители составляют основную часть рабочей силы в области психического здоровья. Их вмешательства могут помочь облегчить дистресс и улучшить легкие симптомы при распространенных психических расстройствах, таких как депрессия и тревога, а определенная эффективность наблюдается преимущественно в закрытых сообществах, например таких как анклавы американских индейцев [8]. В то же время эффективность оккультных практик при эндогенных психических расстройствах сомнительна [9, 10]. Целители способны распознавать некоторые психические расстройства (которые очевидны и не для специалиста), особенно психотического регистра. Традиционные целители имеют большую клиентуру и поэтому их нельзя игнорировать [11].

В настоящее время оккультизм определяется [12] как многомерная конструкция, состоящую из оккультных практик (поведенческий компонент), поиска оккультных знаний (когнитивный компонент) и поиск оккультной силы (мотивационный компонент), а также включает и демонический синдром («сверхъестественный компонент»).

Литературные данные свидетельствуют, что в последние десятилетия в России значительно возросло число лиц с психическими расстройствами психотического уровня, в клинической картине которых звучат патологические идеи порчи и сглаза, воздействия сверхъестественных сил. Зачастую причиной этого является обращение пациентов психиатрической клиники за помощью к экстрасенсам, магам, колдунам, ясновидящим и т.п. Адепты

окультизма используют наивных пациентов для личного обогащения, не принося никакой пользы [13] (Полищук Ю.И., 2010). Наряду с этим в прессе появилась агрессивная реклама и астрологические прогнозы. Возникли и приобретают популярность многообразные астрологические учебные заведения, популяризирующие оккультные практики, что негативно влияет на моральный климат и психическое здоровье населения, особенно страдающего психическими расстройствами. Широко распространены оккультные системы, имеющие практическую направленность, манипулятивный стиль и скрывающиеся под видом различных психологических тренингов [14]. Более того, оккультные убеждения широко распространены среди населения, а также студентов медицинских ВУЗов, что может оказывать негативное влияние на отношение пациентов к собственному здоровью и своевременности обращения за помощью [15-18]. В значительном числе случаев встречается вовлеченность пациентов психиатрической клиники в различные секты, что создает риск не только социальному благополучию, но и отрицательно сказывается на состоянии психического здоровья [19]. Пациенты, вовлеченные в различные секты, отличаются повышенной тревожностью, внушаемостью, зависимостью, а пусковым моментом для посещения сект является социальный стресс [20].

Что касается негативных последствий окультизма, то имеются данные, что обращение к адептам окультизма играет определенную роль в генезе диссоциативных расстройств [21, 22] и в обострении шизотипического расстройства [23, 24]. Сатанинская религия представляет собой опасную угрозу для различных сфер психического здоровья и благополучия человека [25] и нередко в клинической картина психического расстройства приобретают актуальность мистические переживания «вселения дьявола» [26].

Было показано, что простая вера в существование демонов влияет на психическое здоровье человека. Nie & Olson [27]

обнаружили негативную связь верований в демонов и психического здоровья: чем сильнее вера в демонов, тем хуже психическое здоровье. В то же время не это не значит, что лица с психическими расстройствами будут сильнее верить в демонов. Другими словами, отрицательная связь веры демона и психического здоровья не может быть объяснена обратными причинно-следственными связями [27]. В соответствии со сказанным, закономерно заключить, что наличие веры в окультизм может служить одним из прогностических факторов риска психических расстройств. В то же время не все лица с психическими расстройствами причастны к вере в окультизм [12].

**Цель исследования** – изучение распространенности медицинского окультизма и оказываемого им негативного влияния для разработки профилактических рекомендаций.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 1110 человек из различных социальных групп. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом изучалась распространенность оккультных убеждений среди населения, медицинского персонала психиатрической клиники (врачи-психиатры, медицинские сестры и младший медицинский персонал) и больных шизофренией. На первом этапе исследования применялся медико-социологический метод – анонимный опрос при помощи авторской анкеты, включающей социально-демографические сведения и вопросы, касающиеся оккультных убеждений. Всего на 1 этапе обследовано 909 человек:

- представителей населения – 256 человек: 135 (52,7%) лиц мужского и 121 (47,3%) женского пола;
- врачей-психиатров – 73 человека: 25 (34,2%) лиц мужского и 48 (65,8%) – женского пола;
- медицинских сестер – 158 человек: 18 (11,4%) лиц мужского и 140 (88,6%) – женского пола;
- младшего медицинского персонала – 119 человек: 19 (16%) лиц мужского и 100 (84%) – женского пола;

- больных шизофренией и шизоаффективным расстройством – 303 человека: 115 (38%) лиц мужского и 188 (72%) женского пола.

На втором этапе изучались клинические и социальные последствия обращения больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, а также была разработана и реализована программа психосоциальной терапии, ориентированная на профилактику обращения лиц с психическими расстройствами к адептам оккультизма. С этой целью клинко-психопатологическим и психометрическим (шкала позитивных и негативных симптомов PANSS, шкала комплаентности DAI-30) методами обследованы 201 пациент с диагнозом «шизофрения» (118 человек) и «шизоаффективное расстройство» (83 пациента).

В ходе исследования применялись статистические методы обработки база данных (непараметрическая статистика: описательная статистика, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2, отношение шансов) при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение убежденности в реалистичности существования и действенности оккультных практик (рисунок 1) показало, что наибольшее распространение убеждений в реалистичности колдовства присуще больным шизофренией (48,8%). Реже убеждены в действенности колдовства медицинские сестры (40,5%) и младший медицинский персонал (38,7%), затем следуют представители населения (34%). Среди врачей-психиатров убеждены в реальности колдовства только 16,4% опрошенных ( $\chi^2=9,561$   $p=0,002$ ). Причем среди населения лица женского пола – 51 (42,1%) человек, верят в реальную силу и возможности колдовства чаще ( $\chi^2=9,08$   $p=0,003$ ), чем мужского – 36 (26,7%) опрошенных.

Высокий удельный вес убежденных в ясновидении выявлено и среди пациентов – 59,4%; реже такие убеждения присущи ме-

дицинским сестрам (47,5%), врачам-психиатрам 46,6%), младшему медицинскому персоналу (45,4%) и представителям населения (43,4%). Среди населения указанные убеждения более ( $\chi^2=7,77$   $p=0,005$ ) присущи лицам женского пола (52,9%), чем мужского – 47 (34,8%).

Установлено, что значительная часть опрошенных убежденные в реалистичности «черной магии». Такие убеждения разделяют 42,9% пациентов с расстройствами шизофренического спектра, реже – младший медицинский персонал (39,5%), представители населения (37,9%) и медицинские сестры (36,1%). В то же время 11% врачей-психиатров также допускают реалистичность воздействия на человека магических практик. Среди населения такие убеждения также больше присущи лицам женского пола – 56 (46,3%), чем мужского – 41 (30,4%) человек. Высокие показатели убежденности в астрологию показали больные шизофренией – 41,6%, младший медицинский персонал и медицинские сестры (по 36,1%), а также врачи-психиатры – 26%. Это связано, с нашей точки зрения, с широкой рекламой астрологических прогнозов в средствах массовой информации. Тем более, что данное явление, в силу широкой распространенности, приобретает черты «официального прогноза».

Изучение веры в последствия воздействия оккультных практик (рисунок 2) показало, что наиболее часто пациенты, санитарки, население и медицинские сестры верили в порчу, или сглаз. Реже всех такие убеждения были присущи врачам-психиатрам – всего 28,8%. На втором месте – «зомбирование». Причем характерно, что более половины врачей-психиатров также разделяли такую точку зрения. Это связано с широкой популярностью оккультных практик в средствах массовой информации «желтого» толка. Реже всего респонденты доверяли возможности «родового проклятия».

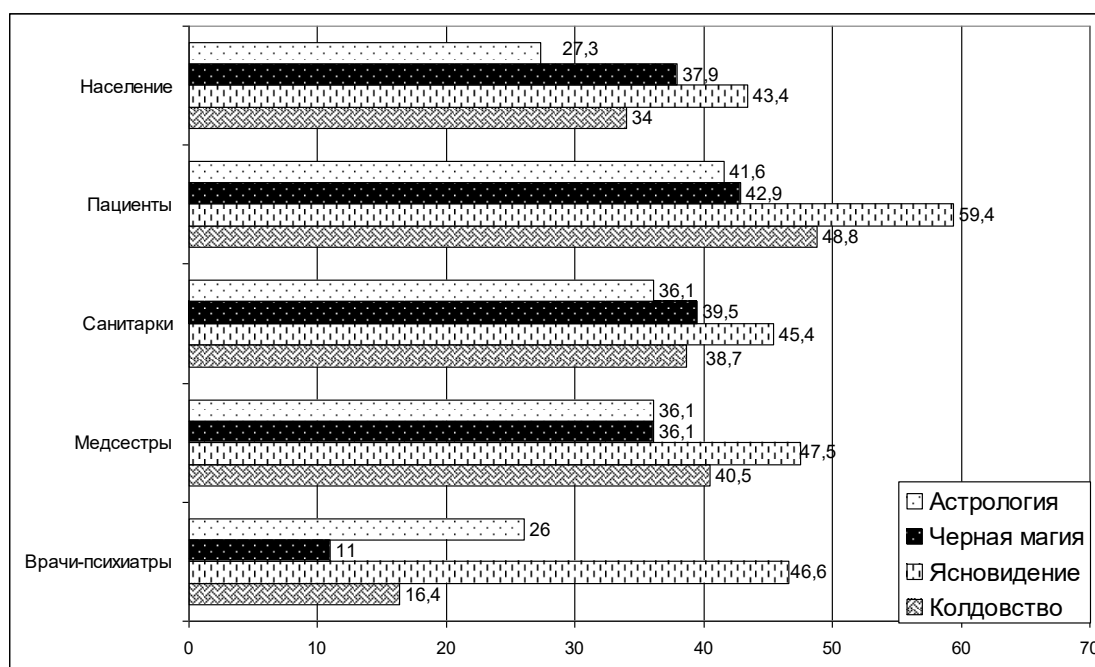


Рис. 1. Частота убежденности в реалистичности оккультных практик (%)  
Fig. 1. The frequency of belief in the realism of occult practices (%)

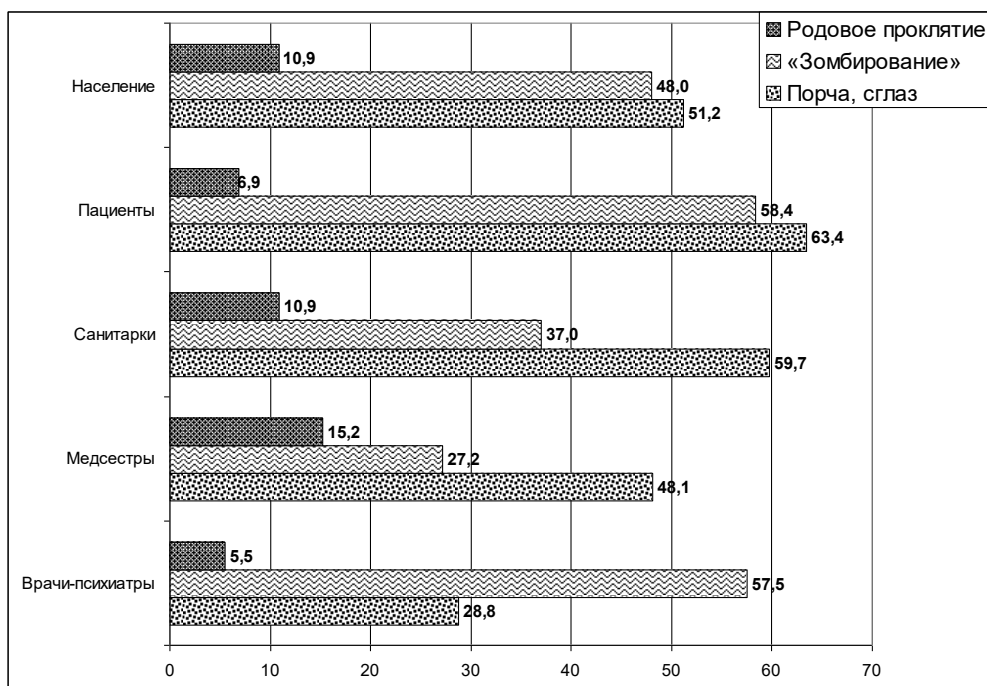


Рис. 2. Частота верований в последствия воздействия оккультных практик (%)  
Fig. 2. The frequency of beliefs in the effects of occult practices (%)

Фактически более четвертой части всех опрошенных допускают, что при помощи колдовства можно как вызвать заболевание, так и вылечить пациента. Аналогично считают и 9,6% врачей-психиатров.

Представляет интерес информация об опыте испытанных на себе оккультных

воздействиях (рисунок 3). Так более половины (56,8%) пациентов психиатрической клиники утверждали, что испытали на себе воздействие колдовства; реже всего это касалось врачей-психиатров – 4,1%. Более трети больных шизофренией (34,3%) утверждали, что на них наводили сглаз или



порчу; несколько реже этот феномен испытывали на себе санитарки – 26,1% и, реже всех – врачи-психиатры (9,6%). Обращает на себя внимание высокая частота верований в действенность оккультных

практик среди медицинских сестер и младшего медицинского персонала, что может негативно отражаться на критичном отношении пациентов к оккультным практикам.

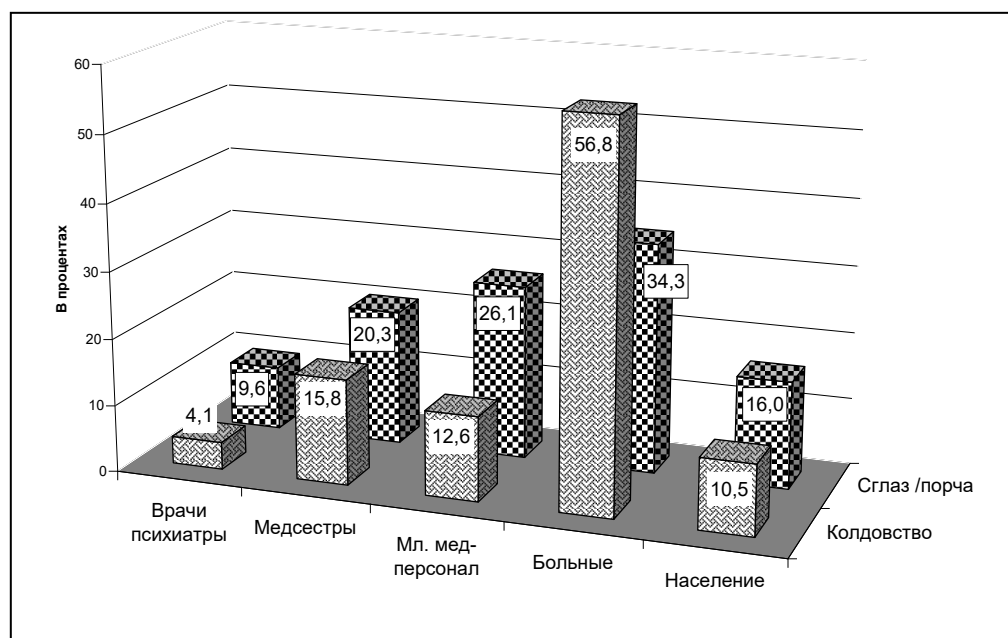


Рис. 3. Испытанные лично респондентами оккультные воздействия (%)

Fig. 3. Occult influences personally tested by respondents (%)

С целью ранжирования групп респондентов по удельному весу убежденных в оккультные феномены в совокупности мы провели ранжирование по удельному весу респондентов, верящих в отдельные виды оккультизма и суммировали ранги. Таким образом, по удельному весу убежденных в реальности существования оккультных феноменов респонденты распределились следующим образом: на первом месте – больные психиатрической клиники, второе место разделяют медицинские сестры и младший медицинский

персонал, на третьем месте – представители населения и на четвертом – наиболее критически относящиеся к оккультным феноменам, врачи-психиатры.

Что касается суеверий (рисунок 4), то установлено, что наиболее часто опрошенные допускают реалистичность вещей снов. Парадоксально, но такая точка зрения присуща более чем трети (38,4%) врачей-психиатров и реже – 28,1% населению. В приметы наиболее часто верят санитарки, медицинские сестры, население и пациенты.

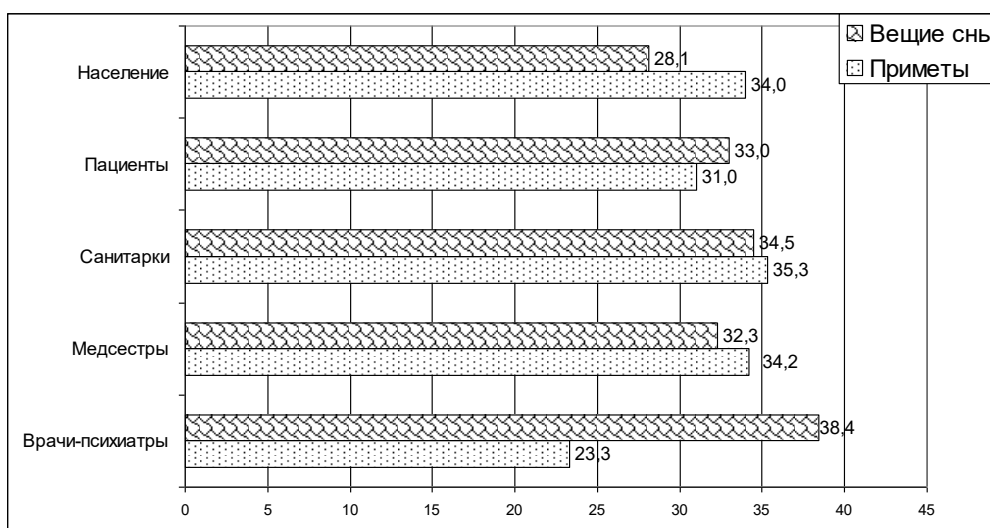


Рис. 4. Частота убежденности в реалистичности «вещих снов»  
Fig. 4. The frequency of conviction in the realism of "prophetic dreams"

Готовы рекомендовать своим родным, близким и пациентам обращение к адептам оккультизма (таблица) реже всех врачи-психиатры – от 16,4% к народным целителям до 1,4% – к ясновидящим. В то же время 41% представителей населения рекомендовали бы обращение к народному целителю и 17,2% – к экстрасенсу. Сходные цифры получены и со стороны медицинских сестер и младшего медицинского персонала. Несколько ниже эти цифры по-

казали пациенты психиатрической клиники. Сказанное свидетельствует о том, что высокий уровень оккультных убеждений среди населения оказывает свое влияние и на специалистов со средним специальным образованием. В то же время большинство врачей-психиатров относятся рационально к оккультным практикам. В основном это касается врачей, не имеющих детского опыта обращения за помощью к представителям оккультной медицины.

Таблица

Адепты оккультизма, обращение к которым опрошенные готовы рекомендовать

Table

Adherents of the occult recommended by respondents

| №<br>п/<br>п | Оккультные<br>практики | Врачи-<br>психиатры |      | Мед.<br>сестры |      | Мл. мед.<br>персонал |      | Больные |      | Население |      |
|--------------|------------------------|---------------------|------|----------------|------|----------------------|------|---------|------|-----------|------|
|              |                        | п                   | %    | п              | %    | п                    | %    | п       | %    | п         | %    |
| 1            | Народный целитель      | 12                  | 16,4 | 54             | 34,2 | 45                   | 37,8 | 99      | 32,7 | 105       | 41,0 |
| 2            | Экстрасенс             | 8                   | 11,0 | 27             | 17,1 | 18                   | 15,1 | 36      | 11,9 | 44        | 17,2 |
| 3            | Маг                    | 2                   | 2,7  | 6              | 3,8  | 3                    | 2,5  | 7       | 2,3  | 3         | 1,2  |
| 4            | Ясновидящий            | 1                   | 1,4  | 1              | 0,6  | 1                    | 0,8  | 16      | 5,3  | 4         | 1,6  |
| 5            | Колдун                 | 2                   | 2,7  | 15             | 9,5  | 7                    | 5,9  | 10      | 3,3  | 18        | 7,0  |

Изучение взаимосвязи обращения за помощью к адептам оккультизма во взрослом возрасте в зависимости от наличия

детского опыта обращения показало следующее (рисунок 5).

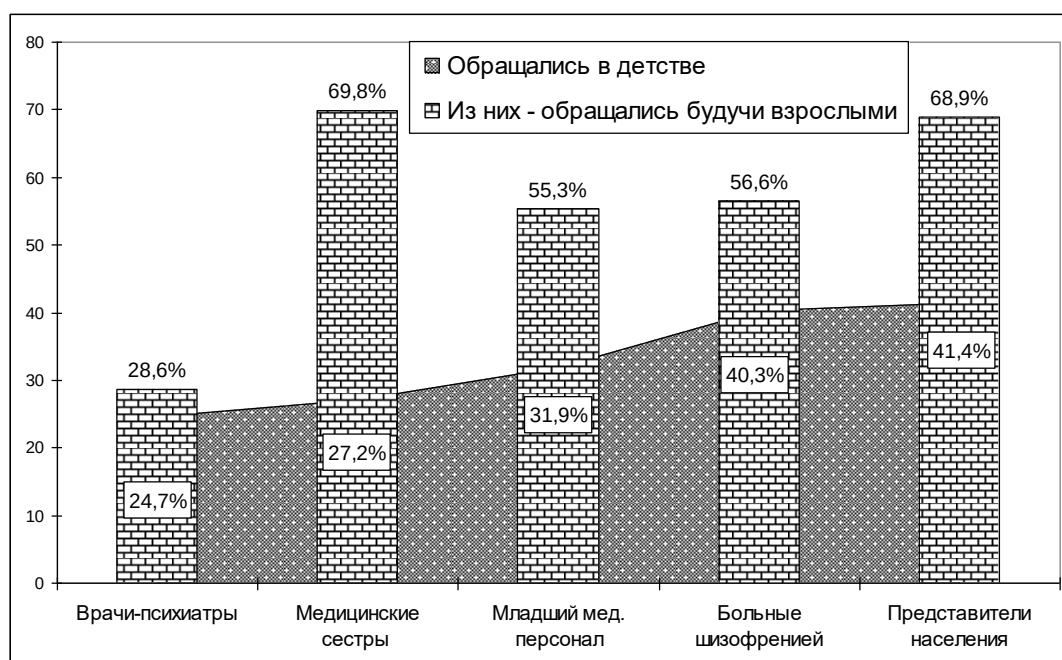


Рис. 5. Удельный вес обращающихся за помощью к адептам оккультизма  
Fig. 5. The proportion of those who seek help of adherents of the occult

Из диаграммы 6 видно, что в детстве обращались к адептам оккультизма по инициативе родителей от 24,7% – врачей-психиатров до 41,4% населения. В то же время удельный вес обратившихся самостоятельно во взрослом возрасте из числа имеющих детский опыт составил от 28,6% среди врачей-психиатров до 69,8% – медицинских сестер. Изучение шансов – вероятности формирования оккультных убеждений в зависимости от обращения в детском возрасте по инициативе родителей к представителям оккультизма показало следующее.

Из 24,7% врачей-психиатров, обращающихся в детском возрасте по инициативе родителей к т.н. «народным целителям» верят в «порчу» (наиболее распространенный феномен) – все 100%, а из не обращавшихся – только 16,7%. Различия статистически значимые ( $\chi^2=48,854$   $p=0,0005$ ;  $OR=282,7$  95%  $CI=23,3-8287,7$ ). Таким образом, обращение в детском возрасте к адептам оккультизма более чем в 280 раз создает риск формирования оккультных убеждений, чем не имеющие такого раннего детского опыта. Из числа обращающихся в детстве только – 4 (28,6%) человека из числа врачей-психиатров в по-

следующем обращались по собственной инициативе, а из числа не обращающихся – 5 (10%) – различия статистически не значимые. Таким образом, несмотря на сформированные убеждения в реальность существования оккультных феноменов, врачи-психиатры критически относятся к паранаучным лечебным практикам и имеется высокая степень вероятности, что они не будут обращаться к за помощью к представителям оккультизма.

Изучение убежденности врачей-психиатров в возможности вызвать заболевание при помощи колдовства показало, что верят в такой феномен 38,9% из числа обращающихся в детском возрасте по инициативе родителей к представителям оккультизма, а из числа не обращающихся – только 5,8% ( $\chi^2=10,152$   $p=0,002$ ;  $OR=11,0$  95%  $CI=2,1-66,7$ ). Данное обстоятельство свидетельствует о том, что несмотря на медицинское образование и опыт работы в психиатрической клинике, усвоенные ранее убеждения в возможностях колдовских воздействий сохраняют свою актуальность и во взрослом периоде с вероятностью в 11 раз выше, чем у не имеющих такого опыта.

Среди медицинских сестер из числа обращающихся в детстве к представителям

окультизма убеждение в реалистичности «порчи» присутствует у 88,4%, а среди не имеющих такого опыта – только у 32,2% человек ( $\chi^2=37,418$   $p=0,0005$ ;  $OR=16,0$   $95\%CI=5,4-50,7$ ). Таким образом, обращение в детстве по инициативе родителей к адептам окультизма в 16 раз повышает вероятность формирования оккультных убеждений у медицинских сестер психиатрической клинки. Данный факт следует учитывать при проведении учебной и санитарно-просветительской работы.

Изучение вероятности самостоятельного обращения медицинских сестер психиатрической клинки за помощью к представителям окультизма во взрослом возрасте показало, что из числа обращающихся в детстве – 69,8% в последующем обращались по собственной инициативе, а из числа не обращающихся в детстве – только 8,5% ( $\chi^2=61,303$   $p=0,0005$ ;  $OR=27,2$   $95\%CI=9,7-78,9$ ). Таким образом, обращение в детстве по инициативе родителей к адептам окультизма, более чем в 27 раз повышает вероятность обращения к ним медицинских сестер во взрослом периоде.

Изучение убежденности медицинских сестер в возможности вызвать заболевание при помощи колдовства показало, что из обращающихся в детстве – все 100% имели указанное убеждение, в то же время из числа не обращающихся – только 17,6% ( $\chi^2=56,925$   $p=0,0005$ ;  $OR=18,8$   $95\%CI=7,6-47,7$ ). Отношение шансов свидетельствует, что обращение в детстве к адептам окультизма в последующем более чем в 18 раз чаще формирует убежденность в возможности вызывания телесного или психического заболевания оккультными методами (колдовством), чем у не обращающихся за такой помощью в детском возрасте.

Что касается пациентов с шизофренией, то из числа обращающихся в детстве к представителям окультизма вера в порчу присутствовала в 86,9% случаях, а среди не имеющих такого опыта – тех, которые верят в порчу не выявлено ( $\chi^2=234,026$   $p=0,0005$ ;  $OR=1192,5$   $95\%CI=160,8-24840,8$ ). Таким образом, отношение шансов показало, что обращение в детстве по

инициативе родителей к адептам окультизма, при последующем заболевании шизофренией в 1192 раза чаще способствует формированию оккультных убеждений, чем у не имеющих такого раннего детского опыта.

Изучение вероятности самостоятельного обращения за помощью к представителям окультизма больных шизофренией во взрослом возрасте показало, что из числа обращающихся в детстве – более половины – 56,6% обращались по собственной инициативе, а из числа не обращающихся в детстве – только 39,2% ( $\chi^2=8,124$   $p=0,005$ ;  $OR=2,0$   $95\%CI=1,2-3,3$ ). Данное обстоятельство связано с тем, что пациенты, которые даже не верят в возможности оккультных практик, по их словам, обращались «на всякий случай», по совету других пациентов или знакомых. Таким образом, обращение в детстве по инициативе родителей к адептам окультизма, с вероятностью в 2 раза выше обуславливает обращения к ним за помощью самостоятельно.

Изучение убежденности больных шизофренией в возможности вызвать заболевание при помощи колдовства показало, что из обращающихся в детстве – 59,0% имеют указанное убеждение, а среди не обращающихся – такие убеждения не зарегистрированы ( $\chi^2=133,031$   $p=0,0005$   $OR=259,2$   $95\%CI=37,5-5199,2$ ). Приведенные данные свидетельствуют, что обращение в детстве к адептам окультизма в последующем, при заболевании шизофренией более чем в половине случаев (59,0%) формирует убежденность в возможности вызывания телесного или психического заболевания оккультными методами с вероятностью в 259 раз выше, чем у не обращавшихся в детском возрасте к адептам окультизма. У младшего медицинского персонала и представителей населения получены аналогичные результаты.

Изучение точки зрения опрошенных о возможной пользе или вреде оккультных практик показало, что большинство респондентов полагают, что обращение за помощью к адептам окультизма может

нанести вред здоровью. Такая точка зрения присуща большинству опрошенных пациентов – 78,9%. Среди врачей-психиатров только 56,2% ( $\chi^2=14,790$   $p=0,000$ ) полагают возможный вред здоровью в результате обращения к представителям оккультизма. Остальные убеждены в том, что поскольку оккультные феномены не имеют какого-либо реального воздействия на человека, то не может принести и вреда. За исключением материальных затрат и разочарования. Несколько иная позиция в отношении «гадалок» и к «экстрасенсов». Подавляющее число врачей психиатров (82,2% и 89% соответственно) убеждены, что в результате действий гадалок и экстрасенсов может быть нанесен вред психическому здоровью (78%) и соматическому (28,8%). Уточнение характера вреда, который был нанесен пациентам опрошенных врачей-психиатров показал, что наиболее часто указывается на обострение заболевания, учащение судорожных припадков у больных эпилепсией, отказ пациентов от приема лекарств с последующим обострением заболевания. Каких-либо фатальных исходов в результате обращения к адептам оккультизма не встречалось. Таким образом, характер психологического воздействия, который оказывали адепты оккультных практик на пациентов большинстве случаев (60%) не оказывают на пациентов никакого воздействия, а перечисленные вредные последствия встречаются в 11,4% случаев. Что касается положительных результатов «лечения», то они нуждаются в специальном изучении, так как к ним относят и некоторое улучшение общего самочувствия пациента, что хорошо известно в психотерапевтической практике и вообще характерно для трансовых гипноидных состояний [28]. Наряду с этим во всех группах опрошенных присутствует точка зрения, что имеются люди, которым адепты оккультизма оказали эффективную помощь.

Установлено, что чаще ( $\chi^2=51,328$   $p=0,000$ ) обращались к адептам оккультизма лица женского пола, чем мужского – соответственно 69,4% и 12,3%. Анализ

клинической симптоматики показал, что обращались за помощью пациенты с более мягкими формами психопатологических расстройств – чаще ( $\chi^2=6,626$   $p=0,01$ ) с диагнозом «шизоаффективное расстройство» (51,4%). У не обращающихся доминировал диагноз «шизофрения» (70,2%).

Уровень социальной адаптации больных расстройствами шизофренического спектра, обращающихся за помощью к адептам оккультизма, был статистически значимо выше ( $\chi^2=19,606$   $p=0,000$ ), чем у не обращающихся – трудоустроены были 51,3% и 21,4% соответственно. Соответственно среди первых имели группу инвалидности по психическому состоянию только 26,2%, а среди не обращающихся – 63,8%.

У больных шизофренического спектра, обращающихся за помощью к адептам оккультизма, чаще (74,8%), чем у не обращающихся (36,2%) в семье были лица с психическими расстройствами, также обращающиеся к представителям оккультизма. Характерно, что обращения к оккультистам было на ранних стадиях заболевания (1-5 год). Более того, четверть (25,2%) пациентов посещали т.н. «народных целителей» и в периоды лечебных отпусков в период лечения в условиях психиатрического стационара.

Пациенты, обращающиеся за помощью к адептам оккультизма, сообщили, что в ряде случаев (36,4%) они запрещали им обращаться за помощью к врачам-психиатрам и нелестно о них отзывались (16,8%). В значительном числе случаев, особенно при тревожно-депрессивной симптоматике в результате несвоевременного обращения за помощью пациенты совершали суицидальные попытки (36,4%) и только после этого госпитализировались в психиатрический стационар. Кроме несвоевременного обращения (31,8%) за психиатрической помощью, нередко (28% случаев) в структуре психопатологической симптоматики наблюдались бредовые симптомы оккультной тематики.

Клиническими особенностями психических расстройств у пациентов, обра-



щающихся за помощью к представителям оккультизма, было преобладание симптомов непсихотического и аффективного уровня. При этом степень выраженности психопатологической симптоматики по всему спектру синдромов (позитивные, негативные и общепсихопатологические) у обращающихся за помощью к представителям оккультизма ниже, чем у не обращающихся. Кроме того, у них более выражены депрессия, чувство вины и тревога, а также более критическое отношение к заболеванию и к его социальным последствиям. Наряду с этим у них более низкая комплаентность, что в определенной степени объясняет обращение за помощью к адептам оккультизма – как стремление получить быстрый эффект без собственных усилий.

На основе результатов исследования нами разработана комплексная программа психосоциальной терапии, направленная на профилактику обращения лиц с психическими расстройствами к адептам оккультизма. Программа состояла из четырех компонентов:

1. Психообразовательная работа. Целью являлось повышение уровня научных знаний об оккультных практиках, современной психотерапии и психических расстройствах.

2. Групповое обсуждение оккультных практик и их последствий (по результатам обращения самих пациентов).

3. Демонстрация «эффекта Барнума» [29] – для развенчания убеждений в ответственности ясновидения, гадания, прогноза и т.п.

4. Индивидуальная мультимодальная психотерапия (от 3 до 5 сеансов).

В результате реализации программы статистически значимо уменьшилось число убежденных в реальной силе колдовства, черной магии и астрологии, а равно и число пациентов, готовых рекомендовать знакомым и близким обращение за помощью к адептам оккультизма.

**Заключение.** Таким образом, в результате исследования установлено, что обращались в детстве по инициативе роди-

телей к адептам оккультизма от 24,7% врачей-психиатров до 41,4% – представителей населения.

Оккультные убеждения широко распространены в различных слоях населения – на примере «колдовства» в диапазоне от 16,4% (среди врачей-психиатров) до 34% среди населения, 40,5% – медицинских сестер и 48,8% – больных шизофренией. Наибольшее число убежденные в реалистичности ясновидения и несколько реже – «черной магии». Чаще оккультные убеждения разделяют лица женского пола.

В «тяжелые последствия» воздействия на человека оккультных практик («порча», «сглаз», «родовое проклятие», «зомбирование» и т.п.) верят, на примере «зомбирования» от 48% представителей населения до 58% пациентов психиатрической клиники.

В возможность излечения от заболеваний при помощи колдовства убеждены 24,4% младшего медицинского персонала и 23,4% пациентов. Значительно реже в это верят медицинские сестры (18,4%), население (16%) и реже всех – 9,6% врачи-психиатры.

Характерно, что значительная часть различных слоев населения – от 4,1% врачей-психиатров до 10,5% – населения и 56,8% – пациентов верят в действенность колдовства, а от 9,6% до 34,3% – в «порчу» или «сглаз». Выявлена высокая частота суеверий (приметы, вещие сны) – от 23,3% до 38,4%.

Выявлены негативные тенденции: готовы рекомендовать обращение к адептам оккультизма от 16,4% врачей-психиатров до 41% – представителей населения.

Фактором риска формирования оккультных убеждений и веры в действенность различных оккультных практик является обращение в детстве по инициативе родителей к адептам оккультизма, повышающее вероятность формирования таких убеждений в десятки раз.

Клиническими особенностями пациентов, обращающихся за помощью к адептам оккультизма, являются наследственная отягощенность психическими расстрой-

ствами, преобладание более «мягких» форм психических расстройств с аффективным регистром, удовлетворительная социальная адаптация и низкая комплаентность.

Негативными последствиями обращения пациентов за помощью к адептам оккультизма были суицидальные попытки, несвоевременное оказание психиатрической помощи, обострение заболевания и формирование бредовой фабулы оккультной тематики.

Реализация программы психосоциальной терапии и проведенная психообразовательная работа статистически значимо снизила число убежденных в реальной силе колдовства, черной магии и астрологии, а равно и число пациентов, готовых рекомендовать знакомым и близким обращение за помощью к адептам оккультизма.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Gureje O, Nortje G, Makanjuola V et al. The role of global traditional and complementary systems of medicine in treating mental health problems. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(2):168-177. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00013-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00013-9)
2. Lang C. Translation and purification: ayurvedic psychiatry, allopathic psychiatry, spirits and occult violence in Kerala, South India. *Anthropology and Medicine*. 2018;25(2):141-161. DOI: <https://doi.org/10.1080/13648470.2017.1285001>
3. Porritt K. Yoga versus non-standard care for schizophrenia. *Issues in Mental Health*

*Nursing*. 2018;39(11):983-984. DOI: <https://doi.org/10.1080/01612840.2018.1507568>

4. Solera-Deuchar L, Mussa MI, Ali SA, et al. Establishing views of traditional healers and biomedical practitioners on collaboration in mental health care in Zanzibar: a qualitative pilot study. [Internet]. *International Journal of Mental Health Systems*. 2020 [cited 2020 March 9];14:1. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13033-020-0336-1>. DOI: 10.1186/s13033-020-0336-1

5. Sorketti EA. General Overview of Traditional Healer Practices in Relation to Mental Health in Sudan. *Arabpsynet Journal*. 2008;18-19:245-248.

6. Mokgobi MG. Understanding traditional African healing. *African Journal for Physical, Health Education, Recreation and Dance*. 2014;20(Suppl 2):24-34.

7. Thornton R. Magical Empiricism and «Exposed Being» in Medicine and Traditional Healing. *Medical Anthropology*. 2015;34(4):353-370. DOI: <https://doi.org/10.1080/01459740.2015.1031225>

8. Hartmann WE, Gone JP. Incorporating Traditional Healing Into an Urban American Indian Health Organization: A Case Study of Community Member Perspectives. *Journal of Counseling Psychology*. 2012;59(4):542-554. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0029067>

9. Nortje G, Oladeji B, Gureje O, et al. Effectiveness of traditional healers in treating mental disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):154-170. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00515-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00515-5)

10. Soh NL, Walter G. Traditional and alternative medicine treatments in child and adolescent mental health. In: Rey JM, editor. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2019:1-22.

11. Mwayo AW, Ndeti DM, Mutiso V, et al. Traditional healers and provision of mental health services in cosmopolitan informal settlements in Nairobi, Kenya. *African journal of psychiatry*. 2013;16(2):134-140. DOI: 10.4314/ajpsy.v16i2.17

12. Šram Z, Bufford RK. Childhood Trauma, the Occult, and Mental Disorders: Relations in a Sample of Psychiatric Outpatients [Internet]. In: ResearchGate. 2019 [cited 2020 March 9]:31. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/3304829>

85\_Childhood\_Trauma\_the\_Occult\_and\_Mental\_Disorders\_Relations\_in\_a\_Sample\_of\_Psychiatric\_Outpatients.

13. Полищук Ю.И. О негативном влиянии оккультизма на психическое здоровье [Электронный ресурс]. Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии: сборник научных работ Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины и Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 (Сабуровой дачи), посвященный 210-летию Сабуровой дачи / под общ. ред. П. Т. Петрюка, А. Н. Бачерикова. Киев; Харьков. 2010 [дата обращения 19.03.2018];5. URL: <http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper085.htm>

14. Сафронов А.Г. Оккультные учения XX века как специфический культурно-психологический феномен. Психиатрия и религия на стыке тысячелетий: сборник научных работ Харьковской областной клинической психиатрической больницы N 3 (Сабуровой дачи) и Харьковской медицинской академии последиplomного образования / под общ. ред. П.Т. Петрюка, Р.Б. Брагина. Харьков. 2006;4:102-105.

15. Руженков ВА, Москвитина УС. Представление о психических расстройствах и отношении к психиатрии населения средней полосы России: на материале Белгородской области. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(1):74-75.

16. Руженков ВА, Москвитина УС. Рейтинг врача-психиатра и представления о психических расстройствах студентов медицинского факультета Белгородского государственного университета и населения Белгородской области. Российский психиатрический журнал. 2010;4:34-38.

17. Laupu W. Mangosteen extract's potential to treat schizophrenia. A randomised controlled trial. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2016.

18. Laupu W. Recommendations to help prevent mental disorders and limit stigma [Internet]. British Journal of Medical and Health Research. 2018 [cited 2018 March 27];5(9). Available from: [http://bjmhr.com/show\\_script.php?volume=5&issue=9&month=September#](http://bjmhr.com/show_script.php?volume=5&issue=9&month=September#)

19. Малкин ДА. Экспертная оценка психического состояния лиц, совершивших

сделки: в рамках комплексной судебной психолого-психиатрической экспертизы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 24 с.

20. Бондарев НВ. Психические расстройства у адептов современных религиозных культов («сект»), использующих дезадаптивные методы воздействия на личность: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.

21. Krüger C, Fletcher L. Predicting a dissociative disorder from type of childhood maltreatment and abuser-abused relational tie. Journal of Trauma and Dissociation. 2017;18(3):356-372. DOI:

<https://doi.org/10.1080/15299732.2017.1295420>

22. Ringrose JL. Understanding and treating dissociative identity disorder (or multiple personality disorder). London: Routledge; 2018.

23. Velikonja T, Fisher HL, Mason O, et al. Childhood trauma and schizotypy: a systematic literature review. Psychological Medicine. 2015;45(5):947-963. DOI:

<https://doi.org/10.1017/S0033291714002086>

24. Wong KK, Raine A. Developmental Aspects of Schizotypy and Suspiciousness: a Review. Current behavioral neuroscience reports. 2018;5(1):94-101. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s40473-018-0144-y>

25. Šram Z. Psychopathy and Depression as Predictors of the Satanic Syndrome. Open Theology. 2017;3(3):90-106. DOI:

<https://doi.org/10.1515/opth-2017-0007>

26. Isaacs CT. In bondage to evil: a psycho-spiritual understanding of possession. Eugene (OR): Pickwick Publ.; 2018.

27. Nie F, Olson DVA. Demonic influence: the negative mental health effects of belief in demons. Journal for the Scientific Study of Religion. 2016;55(3):498-515. DOI:

<https://doi.org/10.1111/jssr.12287>

28. Карвасарского БД, редактор. Психотерапия: учебник для студентов мед. вузов и врачей общей практики. М.: Питер; 2007.

29. Калита ВВ, Гайдай АС. Эффект Барнума: исследование восприятия испытуемыми личностных описаний с различной социальной желательностью в зависимости от типа применяемой методики. Вестник Северо-Восточного государственного университета. 2011;16:12-18.

## References

1. Gureje O, Nortje G, Makanjuola V et al. The role of global traditional and complementary

systems of medicine in treating mental health problems. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(2):168-177. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00013-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00013-9)

2. Lang C. Translation and purification: ayurvedic psychiatry, allopathic psychiatry, spirits and occult violence in Kerala, South India. *Anthropology and Medicine*. 2018;25(2):141-161. DOI: <https://doi.org/10.1080/13648470.2017.1285001>

3. Porritt K. Yoga versus non-standard care for schizophrenia. *Issues in Mental Health Nursing*. 2018;39(11):983-984. DOI: <https://doi.org/10.1080/01612840.2018.1507568>

4. Solera-Deuchar L, Mussa MI, Ali SA, et al. Establishing views of traditional healers and biomedical practitioners on collaboration in mental health care in Zanzibar: a qualitative pilot study. [Internet]. *International Journal of Mental Health Systems*. 2020 [cited 2020 March 9];14:1. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13033-020-0336-1>. DOI: 10.1186/s13033-020-0336-1

5. Sorketti EA. General Overview of Traditional Healer Practices in Relation to Mental Health in Sudan. *Arabpsynet Journal*. 2008;18-19:245-248.

6. Mokgobi MG. Understanding traditional African healing. *African Journal for Physical, Health Education, Recreation and Dance*. 2014;20(Suppl 2):24-34.

7. Thornton R. Magical Empiricism and «Exposed Being» in Medicine and Traditional Healing. *Medical Anthropology*. 2015;34(4):353-370. DOI: <https://doi.org/10.1080/01459740.2015.1031225>

8. Hartmann WE, Gone JP. Incorporating Traditional Healing Into an Urban American Indian Health Organization: A Case Study of Community Member Perspectives. *Journal of Counseling Psychology*. 2012;59(4):542-554. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0029067>

9. Nortje G, Oladeji B, Gureje O, et al. Effectiveness of traditional healers in treating mental disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):154-170. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00515-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00515-5)

10. Soh NL, Walter G. Traditional and alternative medicine treatments in child and adolescent mental health. In: Rey JM, editor. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2019:1-22.

11. Mbwayo AW, Ndeti DM, Mutiso V, et al. Traditional healers and provision of mental health services in cosmopolitan informal settlements in Nairobi, Kenya. *African journal of psychiatry*. 2013;16(2):134-140. DOI: 10.4314/ajpsy.v16i2.17

12. Šram Z, Bufford RK. Childhood Trauma, the Occult, and Mental Disorders: Relations in a Sample of Psychiatric Outpatients [Internet]. In: ResearchGate. 2019 [cited 2020 March 9]:31. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/330482985\\_Childhood\\_Trauma\\_the\\_Occult\\_and\\_Mental\\_Disorders\\_Relations\\_in\\_a\\_Sample\\_of\\_Psychiatric\\_Outpatients](https://www.researchgate.net/publication/330482985_Childhood_Trauma_the_Occult_and_Mental_Disorders_Relations_in_a_Sample_of_Psychiatric_Outpatients).

13. Polishchuk YuI. The negative effects of occultism on mental health [Internet]. In: Petryuk PT, Bacherikov AN, editors. *Actual issues of modern psychiatry and narcology. Collection of scientific papers of the Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine and the Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital N 3 (Saburova Dacha), dedicated to the 210th anniversary of Saburova Dacha*. Kiev ; Kharkov. 2010 [cited 2018 March 19];5. Russian. Available from: <http://www.psychiatry.ua/books/actual/paper085.htm>

14. Safronov AG. Occult teachings of the XX century as a specific cultural and psychological phenomenon. In: Petryuk PT., Bragina RB., editors. *Psychiatry and religion at the turn of the millennium: a collection of scientific papers of the Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital N 3 (Saburova Dachi) and the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education*. Kharkov, 2006;4:102-105. Russian

15. Ruzhenkov VA, Moskvitina US. The idea of mental disorders and attitudes towards psychiatry of the population of central Russia: on the material of the Belgorod region. *Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(1):74-75. Russian.

16. Ruzhenkov VA, Moskvitina US. Rating of a psychiatrist and ideas about mental disorders of students of the medical faculty of the Belgorod State University and the population of the Belgorod region. *Rossiyskiy psikhiatricheskiy zhurnal*. 2010;(4):34-38. Russian.

17. Laupu W. Mangosteen extract's potential to treat schizophrenia. A randomised controlled trial. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2016.



18.Laupu W. Recommendations to help prevent mental disorders and limit stigma [Internet]. British Journal of Medical and Health Research. 2018 [cited 2018 March 27];5(9). Available from: [http://bjmhr.com/show\\_script.php?volume=5&issue=9&month=September#](http://bjmhr.com/show_script.php?volume=5&issue=9&month=September#)

19.Malkin DA. Expert assessment of the mental state of the parties to the transaction: as part of a comprehensive forensic psychological and psychiatric examination [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.

20.Bondarev NV. Mental disorders among adherents of modern religious cults («sects») using maladaptive methods of influencing the personality [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

21.Krüger C, Fletcher L. Predicting a dissociative disorder from type of childhood maltreatment and abuser-abused relational tie. Journal of Trauma and Dissociation. 2017;18(3):356-372. DOI: <https://doi.org/10.1080/15299732.2017.1295420>

22.Ringrose JL. Understanding and treating dissociative identity disorder (or multiple personality disorder). London: Routledge; 2018.

23.Velikonja T, Fisher HL, Mason O, et al. Childhood trauma and schizotypy: a systematic literature review. Psychological Medicine. 2015;45(5):947-963. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002086>

24.Wong KK, Raine A. Developmental Aspects of Schizotypy and Suspiciousness: a Review. Current behavioral neuroscience reports. 2018;5(1):94-101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40473-018-0144-y>

25.Šram Z. Psychopathy and Depression as Predictors of the Satanic Syndrome. Open Theo-

logy. 2017;3(3):90-106. DOI: <https://doi.org/10.1515/opth-2017-0007>

26.Isaacs CT. In bondage to evil: a psycho-spiritual understanding of possession. Eugene (OR): Pickwick Publ.; 2018.

27.Nie F, Olson DVA. Demonic influence: the negative mental health effects of belief in demons. Journal for the Scientific Study of Religion. 2016;55(3):498-515. DOI: <https://doi.org/10.1111/jssr.12287>

28.Karvasarskiy BD, editor. Psychotherapy. Moscow: Piter; 2007. Russian.

29.Kalita VV, Gayday AS. Barnum effect: a study of the subjects' perceptions of personal descriptions with different social desirability depending on the type of technique used. Vestnik Severo-Vostochnogo gosudarstvennogo universiteta. 2011;16:12-18. Russian.

Статья поступила в редакцию 15.01.2020 г.  
Поступила после доработки 16.03.2020 г.  
Принята к печати 20.04.2020 г.

Received 15 January 2020

Revised 16 March 2020

Accepted 20 April 2020

#### Информация об авторе

**Олег Владимирович Севостьянов**, заведующий отделением ГБУЗ МО «Люберецкий психоневрологический диспансер», E-mail: [oleg\\_sevostyanov@inbox.ru](mailto:oleg_sevostyanov@inbox.ru), ORCID: 0000-0003-2715-2242.

#### Information about the author

**Oleg V. Sevostyanov**, Head of Department of the Lyubertsy Neuropsychiatric Dispensary, E-mail: [oleg\\_sevostyanov@inbox.ru](mailto:oleg_sevostyanov@inbox.ru), ORCID: 0000-0003-2715-2242.





DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12

УДК 618.5-06.618.5-08

# Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе

И.В. Симанов 

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края  
«Пятигорский межрайонный родильный дом»,  
пр. Калинина, д. 29, г. Пятигорск, 357500, Российская Федерация  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация  
*Автор для переписки: И.В. Симанов (simigor1@rambler.ru)*

## Резюме

**Актуальность:** Выявление осложнений родов при преэклампсии позволит улучшить перинатальные исходы у этой группы женщин, а также определить критерии ранней и своевременной диагностики данных нарушений, чтобы оптимизировать акушерскую тактику и сроки родоразрешения. **Цель исследования:** Анализ особенностей течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе. **Материалы и методы:** Проведен клинический анализ течения родов у 440 пациенток «фертильного» возраста с преэклампсией (основная группа). 200 пациенток аналогичного возраста без преэклампсии составили контрольную группу. **Результаты:** Каждая пятая пациентка с «умеренной» преэклампсией и каждая шестая в контроле в родах имела дисфункцию матки на фоне преждевременного излития околоплодных вод и нарушений жирового обмена. Количество преждевременных родов зависело от степени тяжести преэклампсии. При «умеренной» форме роды раньше срока были выявлены у каждой пятой пациентки, при «тяжелой» – у половины, в контроле – у каждой пятнадцатой. У каждой четвертой пациентки с преэклампсией были отмечены оперативные роды. С увеличением степени тяжести данной патологии возрастало количество операций кесарево сечение, которые были выполнены у 45 (11,9%) пациенток с «умеренной» формой, у всех – с «тяжелой» и у 24 (12%) – в контроле. Основными показаниями к операции при «умеренной» преэклампсии были аномалии родовой деятельности, при «тяжелой» – плацентарная недостаточность, у пациенток контроля – клинически узкий таз. **Заключение:** Своевременная диагностика и лечение преэклампсии позволит уменьшить количество осложнений в родах, что оптимизирует акушерскую тактику и значительно улучшит «отдаленный» прогноз.

**Ключевые слова:** преэклампсия; осложнения; преждевременные роды; кесарево сечение

Для цитирования: Симанов ИВ. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):289-297. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12

## Features of the course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage

Igor V. Simanov 

Pyatigorsk Interdistrict Maternity Hospital,  
29 Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357500, Russia  
Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Corresponding author: Igor V. Simanov (simigor1@rambler.ru)

### Abstract

**Background:** Identification of complications of childbirth in preeclampsia will enable to improve perinatal outcomes in this group of women, as well as determine the criteria for early and timely diagnosis of these disorders in order to optimize obstetric tactics and terms of delivery. **The aim of the study:** The analysis of features of a course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage. **Materials and methods:** The clinical analysis of a course of childbirth in 440 patients of "fertile" age with preeclampsia (main group) was carried out. 200 patients of similar age without preeclampsia made up the control group. **Results:** Every fifth patient with "moderate" preeclampsia and every sixth in the control at birth had a uterine dysfunction amid premature amniotic fluid discharge and impaired fat metabolism. The number of premature births depended on severity of preeclampsia. In the "moderate" form, delivery was detected prematurely in every fifth patient, in the "severe" form in half, and in the control, in every fifteen. Every fourth patient with preeclampsia had an operative birth. With an increase in the severity of this pathology, the number of Cesarean sections increased, which were performed in 45 (11.9%) patients with a "moderate" form, in all patients with "severe" and in 24 patients (12%) in control. The main indications for surgery with "moderate" preeclampsia were abnormalities of labor, with "severe" – placental insufficiency, in patients with control – a clinically narrow pelvis. **Conclusion:** Timely diagnosis and treatment of preeclampsia will reduce the number of complications in childbirth, which optimizes obstetric tactics and significantly improves the long-term prognosis. **Keywords:** preeclampsia; complications; premature births; cesarean section

**For citation:** Simanov IV. Features of the course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):289-297. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12

**Введение.** Преэклампсия — тяжелейшее осложнение беременности, которое занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности не только в нашей стране, но и во всем мире [1].

В Российской Федерации частота данной патологии за последние 10 лет колеблется в пределах от 8 до 25%, а в последние годы уровень тяжелых осложнений в родах вырос до 20% [2, 3].

По данным Минздравсоцразвития РФ, данная патология занимает 3-4 место в структуре причин репродуктивных потерь в течение последнего десятилетия. Преждевременные роды при преэклампсии имеют место быть в 20–30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56%, перинатальная смертность достигает значений около 12%, что в 3-4 раза выше, чем в общей популяции [4].

Преэклампсия представляет собой одно из наиболее грозных осложнений беременности, сопряженных с риском неблагоприятных исходов для плода и матери. На сегодняшний день преэклампсия рассматривается как синдром, оказывающий негативное влияние практически на все органы и системы организма матери, в том числе и на течение родового процесса [5,6].

По данным литературы, патогенез преэклампсии связан с сосудистыми и гемостатическими нарушениями, приводящим к патологии гемостаза, плацентарной ишемии и гемодинамическим нарушениям в системе мать-плацента-плод [7].

В научных изданиях обсуждаются особенности течения родов при преэклампсии у женщин различных регионов мира, расовой принадлежности в зависимости от влияния социальных, бытовых, экономических и медицинских факторов. Кроме того, клинически доказано, что в структуре осложнений родов у женщин с преэклампсией ведущее место занимают аномалии родовой деятельности и маточные кровотечения [8, 9].

Выявление осложнений родов при преэклампсии позволит улучшить перина-

тальные исходы у этой группы женщин, позволит определить критерии ранней и своевременной диагностики осложнений, чтобы оптимизировать акушерскую тактику и сроки родоразрешения.

К решению этой проблемы должны быть применены иные стратегические подходы, а именно прогнозирование возможного развития осложнений уже на этапах до наступления клинической манифестации. Поэтому оценка адаптивных возможностей организма у беременных обосновывает правомерность поиска особенностей между клиническими симптомами преэклампсии и особенностями течения родового процесса при данной патологии. Это явилось целью и задачей настоящего исследования.

**Цель исследования.** Изучить особенности течения родов при «умеренной» и «тяжелой» преэклампсии на современном этапе.

**Материалы и методы исследования.** У 440 пациенток «фертильного» возраста (от 18 до 40 лет) с преэклампсией проведен клинический анализ особенностей течения родов (основная группа исследования). 200 пациенток с неосложненной беременностью составили контрольную группу. Сопоставлены данные пациенток с преэклампсией с показателями контрольной группы.

**Критерии включения и исключения в основную и контрольную группу**

**Критерии включения** — возраст пациенток от 18 до 40 лет (в среднем  $29 \pm 11$  лет), наличие преэклампсии различной степени тяжести.

**Критерии исключения** — отсутствие преэклампсии и ее наличие в анамнезе в прошлом, отсутствие информированного согласия пациентки.

**Методы обследования**

Проведен сбор анамнеза, оценка клинических симптомов осложнений в родах, клиническая оценка показаний к операции кесарево сечение.

Исследование было проведено на фоне патогенетической терапии, основанной на современных принципах лечения

преэклампсии (федеральные клинические рекомендации (протокол лечения), 2016) [10].

#### *Этические аспекты*

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие.

#### *Статистический анализ*

Полученные цифровые данные исследования были обработаны параметрическими методами оценки достоверности: определение ошибки относительного показателя ( $m$ ), критерия соответствия – Пирсона ( $\chi^2$ ). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p=0,05$ . При значении критерия Пирсона выше или равном показателю критического уровня результаты исследования считались «достоверными».

В работе использованы стандартные методы статистической обработки с программным обеспечением Microsoft Excel и Statistica 7.0 на персональном компьютере Packard Bell (Taiwan).

**Результаты и их обсуждение.** Из анамнеза пациенток с преэклампсией (ПЭ) установлено, что в данной группе преобладали пациентки с «умеренной» ПЭ (85,7%). У 200(45,5%) обследуемых ПЭ развилась на фоне экстрагенитальной патологии, у 240(54,5%) – без патологии.

Возрастной состав в зависимости от степени тяжести ПЭ был достаточно разнороден. При «умеренной» ПЭ преобладали пациентки «фертильного» возраста от 19 до 30 лет (в среднем  $24,5 \pm 5,5$  лет). При «тяжелой» ПЭ у каждой третьей обследуемой возраст был старше 30 лет («возрастные»). Развитие «умеренной» ПЭ в большинстве случаев наблюдалось на фоне нарушения жирового обмена, тогда как при «тяжелой» – преобладали пациентки с сосудисто-почечной патологией.

В основной группе исследования преобладали лица умственного труда. У большинства пациенток имелись гинекологические заболевания, с преобладанием хронического аднексита и дисменореи.

При анализе инфекционного статуса и наследственности установлено, что у каждой второй пациентки при «умеренной» ПЭ и у подавляющего большинства при «тяжелой» в анамнезе были отмечены вирусные инфекции, хроническая артериальная гипертензия и пиелонефрит у ближайших родственников.

Из анамнеза пациенток контрольной группы исследования установлено, что возраст у большинства обследуемых также составил от 19 до 35 лет (в среднем  $27 \pm 8$  лет). «Возрастные» первородящие в данной группе были представлены в незначительном количестве. В контроле преобладали домохозяйки, без профессиональных вредностей. При оценке менструальной функции у подавляющего большинства пациенток контроля она была без особенностей. У 21,7% обследуемых гинекологический анамнез был отягощен заболеваниями воспалительного генеза. При анализе наследственных факторов у 24,3% пациенток была отягощена наследственность, с преобладанием заболеваний сосудистого генеза. Среди соматической патологии у пациенток контроля следует отметить нарушение жирового обмена, которое наблюдалось у каждой пятой пациентки.

Данные проведенного исследования установили, что 295(67%) пациенток основной группы исследования были «первородящими», а 145(33%) – «повторнородящими». Среди пациенток контроля преобладали «повторнородящие», из них большинство были с предстоящими вторыми родами.

Большую актуальность для практического акушерства представляют методы и способы родоразрешения у пациенток с преэклампсией (ПЭ) в зависимости от ее степени тяжести (табл. 1).

Таблица 1

**Родоразрешение у пациенток исследуемой группы**

Table 1

**Delivery in patients of the studied group**

| Степень тяжести преэклампсии | Родоразрешение  |               |             |
|------------------------------|-----------------|---------------|-------------|
|                              | Преждевременное | Своевременное | Оперативное |
| «умеренная» (n=377)          | 81(21,5%) *     | 251(66,6%) *  | 45(11,9%) * |
| «тяжелая» (n=63)             | -               | -             | 63(100%) *  |
| Контрольная группа (n=200)   | 15(7,5%) *      | 161(80,5%) *  | 24(12%) *   |
| Итого: (n=640)               | (n=96)          | (n=412)       | (n=132)     |

Примечание: n=640, p<0,05\*

Note: n=640, p<0.05\*

Анализ данных табл. 1 показал, что основным способом родоразрешения у 412(64,4%) пациенток исследуемой группы были «самопроизвольные» роды через естественные родовые пути, у 96(15%) – «преждевременные», у 132(20,6%) – «оперативные».

Количество преждевременных родов у пациенток с ПЭ зависело от ее степени тяжести. Так, при «умеренной» форме данной патологии роды раньше срока были выявлены у каждой пятой пациентки, при «тяжелой» – у половины, у каждой пятнадцатой в контроле.

Большое значение при ПЭ имеет течение родового процесса.

Несмотря на многолетние научные исследования, механизм развития осложнений в родах при ПЭ недостаточно изучен, крайне недостаточно данных об особенностях, развивающихся у пациенток с данной патологией при адаптации к родовому процессу. Но несмотря на противоречивость мнений, клинически доказано, что ПЭ увеличивает риск развития отслойки плаценты, дисфункции матки в родах и является одной из ведущих причин акушерских кровотечений [11-13].

Рассмотрим особенности течения родов при «умеренной» преэклампсии (ПЭ) (табл. 2).

Таблица 2

**Осложнения в родах через естественные родовые пути у исследуемых пациенток**

Table 2

**Complications in childbirth through the natural birth canal in the studied patients**

| Степень тяжести преэклампсии | Осложнения в родах |              |           |            |             |
|------------------------------|--------------------|--------------|-----------|------------|-------------|
|                              | ПИБ                | АРД          | МК        | РОСПМ      | Норма       |
| «умеренная» (n=332)          | 72(21,7%) *        | 130(39,1%) * | 6(1,8%) * | 32(9,6%) * | 92(27,7%) * |
| Контрольная группа (n=176)   | 30(17%) *          | 40(22,7%) *  | -         | 10(5,7%) * | 96(54,5%) * |
| Итого: (n=508)               | (n=102)            | (n=170)      | (n=6)     | (n=42)     | (n=188)     |

Примечание: n=508, p<0,05\*; ПИБ – преждевременное излитие околоплодных вод; АРД – аномалии родовой деятельности; МК – маточное кровотечение в третьем периоде родов; РОСПМ – ручное обследование стенок полости матки.

Note: n=508, p<0.05\*; ПИБ – premature discharge of amniotic fluid; АРД – anomalies of labor; МК – uterine bleeding in the third stage of labor; MEWUC – manual examination of the walls of the uterine cavity.

Данные таблицы 2 показали, что преждевременное излитие околоплодных

вод было отмечено у 21,7% пациенток при «умеренной» ПЭ, у 17% – в контроле,



дисфункция матки в родах была отмечена у 39,1% и 22,7%, соответственно, ручное обследование стенок полости матки – у 9,6% и 5,7%, соответственно. Гипотоническое кровотечение в последовом периоде родов наблюдалось у 6 пациенток с «умеренной» ПЭ на фоне нарушения жирового обмена и высоких цифр артериального давления.

Следует отметить, что только у 188(37%) пациенток роды протекали без осложнений, из них у каждой третьей – при «умеренной» ПЭ, у половины – в контроле.

Таким образом, у каждой третьей пациентки при «умеренной» ПЭ преобладала дисфункция матки в родах, из них у каждой пятой на фоне преждевременного излития околоплодных вод. У каждой шестой обследуемой контроля статистически достоверно ( $p=0,036$ ) была отмечена первичная слабость родовых сил на фоне преждевременного излития околоплодных вод и нарушений жирового обмена.

Следует отметить тот факт, что на современном этапе в общей популяции среди женского населения возрастает количество оперативного родоразрешения в связи с расширением показаний [14-17].

Еще 25 лет назад количество операций кесарево сечение не превышало 2%. За последнее десятилетие в нашей стране и в мире количество оперативного родоразрешения резко возросло и составляет от 12 до 18% от общего количества родов и не имеет тенденции к снижению. Постоянно усовершенствуется техника операции кесарево сечение [18-20].

У каждой четвертой пациентки основной группы исследования были отмечены оперативные роды. Причем, с увеличением степени тяжести ПЭ возрастало количество операций кесарево сечение, которые были выполнены у 45 (11,9%) пациенток при «умеренной» ПЭ, у всех – при «тяжелой» и у 24 (12%) – в контроле (табл. 3).

Таблица 3

**Показания для оперативного родоразрешения у пациенток исследуемой группы**

Table 3

**Indications for surgical delivery in patients of the studied group**

| Степень тяжести преэклампсии | Показания к операции кесарево сечение |             |           |           |             |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
|                              | АРД                                   | Рубец       | ПН        | ПОНРП     | КУТ         |
| «умеренная» (n=45)           | 20(44,4%) *                           | 18(40%) *   | -         | -         | 7(15,6%) *  |
| «тяжелая» (n=63)             | -                                     | 23(36,5%) * | 34(54%) * | 6(9,5%) * | -           |
| Контрольная группа (n=24)    | 5(20,8%) *                            | 3(12,5%) *  | -         | -         | 16(66,7%) * |
| Итого: (n=132)               | (n=25)                                | (n=44)      | (n=34)    | (n=6)     | (n=23)      |

Примечание: n=132,  $p<0,05^*$ ; АРД – аномалии родовой деятельности; ПН – плацентарная недостаточность; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; КУТ – клинически узкий таз.

Note: n=132,  $p<0.05^*$ ; АРД – anomalies of labor; ПН – placental insufficiency; ПОНРП – premature detachment of a normally located placenta; CNP – a clinically narrow pelvis.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что операции кесарево сечение, связанные с дисфункцией матки в родах были выполнены у 44,4% пациенток – с «умеренной» ПЭ, у 20,8% – в контроле, наличия рубца на матке – у 40% и 12,5%,

соответственно, клинически узкого таза – у 15,6% и 66,7%, соответственно.

Следует особо отметить основные показания к операции кесарево сечение, которые были у пациенток с «тяжелой» ПЭ.

У 54% обследуемых тяжелая степень данной патологии сочеталась с декомпенсацией плацентарной недостаточности и высокими цифрами артериального давления, у каждой десятой – с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты на фоне высокой протеинурии, у каждой третьей – с рубцом на матке после операции кесарево сечение. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сопровождающаяся обильным кровотечением, была отмечена у 6 пациенток на фоне высоких цифр артериального давления и тяжелой анемии.

Следует отметить, что половина пациенток с «тяжелой» формой ПЭ были «досрочно» родоразрешены в связи с тяжелым состоянием матери и плода в сроках от 31 до 36 недель беременности (в среднем  $33,5 \pm 2,5$  недель).

Таким образом, полученные данные исследования показали, что основными показаниями к операции кесарево сечение при «умеренной» ПЭ были аномалии родовой деятельности, при «тяжелой» – тяжелая степень данной патологии в сочетании с плацентарной недостаточностью, у пациенток контроля – клинически узкий таз. При этом, показатели оперативной активности при преэклампсии статистически достоверно ( $p=0,026$ ) отличались от контроля, а значения контроля не превышали показателей в общей популяции.

**Заключение.** Основными осложнениями в родах у пациенток с ПЭ были дисфункции матки в виде первичной и вторичной слабости родовых сил. При увеличении степени тяжести ПЭ в 2,5 раза возрастало количество преждевременных и оперативных родов.

Таким образом, выявление осложнений родов при преэклампсии позволит определить критерии ранней и своевременной диагностики осложнений, чтобы оптимизировать акушерскую тактику и сроки родоразрешения. Поэтому оценка адаптивных возможностей организма у беременных обосновывает правомерность

поиска особенностей между клиническими симптомами ПЭ и особенностями течения родового процесса при данной патологии.

Следовательно, «ранняя» диагностика и лечение ПЭ позволит снизить количество осложнений в родах, а также приведет к минимуму количество преждевременного оперативного родоразрешения, что улучшит «отдаленный» прогноз.

### **Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### **Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### **Список литературы**

1. Камилова МЯ, Рахматуллоева ДМ, Давлятова ГК, и др. Ранние и поздние преэклампсии: течение беременности, родов и перинатальные исходы. Вестник Авиценны. 2016;4(69):34-38.
2. Лемешевская ТВ. Преэклампсия: возможности прогнозирования в первом триместре беременности. Здоровоохранение (Минск). 2017;7:48-56.
3. Рыскельдиева ВТ, Бектемир кызы З. Родоразрешение при преэклампсии тяжелой степени (обзор литературы). Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2018;8:46-48.
4. Мадолимова НХК, Турсунов ОАУ. Течение и исходы беременности и родов при преэклампсии. Биология и интегративная медицина. 2016;5:40-47.
5. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Джохадзе ЛС. Клинические аспекты преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(4):29-35.
6. Марочко ТЮ, Сурина МН, Селезнева ДК, и др. Факторы риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;2(3):42-45.

7. Рябова ЕС, Баданова ЛМ. Особенности течения беременности у первородящих с преэклампсией. Вестник новых медицинских технологий. 2017;11(1):80-85.

8. Сидорова ИС. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России (редакционная статья). Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(2):4-9.

9. Сидорова ИС, Милованов АП, Никитина НА, и др. Тяжелая преэклампсия и эклампсия – критические состояния для матери и плода. Акушерство и гинекология. 2013;12:34-40.

10. Адамян ЛВ, Артымчук НВ, Башмакова НВ, и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2016.

11. Сидорова ИС, Никитина НА. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;3:55-61. DOI: 10.18565/aig.2017.3.55-61

12. Сидорова ИС, Никитина НА. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015;1:72-78.

13. Сидорова ИС, Никитина НА. Препредиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(5):44-49.

14. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. Акушерство и гинекология. 2014;6:4-9.

15. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? Продолжаем общественное обсуждение проблемы. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2013;2(13):17-24.

16. Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ. Проблемы снижения материнской смертности от преэклампсии и эклампсии (редакционная статья). Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(4):4-6. DOI: 10.17116/rosakush20171744-6

17. Сидорова ИС, Никитина НА, Филиппов ОС, и др. Состояние материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в Российской Федерации в 2014 г. Что меняется в процессе анализа? Российский вестник

акушера-гинеколога. 2015;15(6):4-11. DOI: 10.17116/rosakush20151564-11

18. Сидорова ИС, Филиппов ОС, Никитина НА, и др. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году. Акушерство и гинекология. 2015;4:11-18.

19. Сюндюкова ЕГ, Медведев БИ, Сашенков СЛ, и др. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией. Человек. Спорт. Медицина. 2013;13(1):90-95.

20. Сюндюкова ЕГ, Фартунина ЮВ. Особенности анамнеза, течения беременности и родов у женщин с преэклампсией. Врач-аспирант. 2015;72(5.2):252-261.

## References

1. Kamilova MYa, Rakhmatulloyeva DM, Davlyatov GK, et al. Early and late preeclampsia: course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes. Vestnik Avicenny. 2016;4(69):34-38. Russian.

2. Lemeshevsky TV. Preeklampsiya: possibilities of forecasting in the first trimester of pregnancy. Zdravookhranenie (Minsk). 2017;7:48-56. Russian.

3. Ryskeldieva VT, Bektemir kyzy Z. Delivery in severe preeclampsia: a modern view of the possibilities (literature review). Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgystana. 2018;8:46-48. Russian.

4. Madolimova NHK, Tursunov OAU. The course and result of pregnancy and childbirth in a preeclampsia. Biologiya i integrativnaya medicina. 2016;5:40-47. Russian.

5. Makarov OV, Volkova EV, Dzhokhadze LS. Clinical aspects of preeclampsia. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2011;11(4):29-35. Russian.

6. Marochko TY, Surina MN, Selezneva DK, et al. Risk factors of placental abruption. Fundamental and Clinical Medicine. 2017;2(3):42-45. Russian.

7. Ryabova ES, Badanova LM. Features of a course of pregnancy in primipara with preeclampsia. Journal of New Medical Technologies. 2017;11(1):80-85. Russian.

8. Sidorova IS. Resolved issues and unsolved problems of preeclampsia in Russia (editorial article). Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2015;15(2):4-9. Russian.

9. Sidorova IS, Milovanov AP, Nikitina NA, et al. Severe preeclampsia and eclampsia are critical conditions for the mother and fetus. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;12:34-40. Russian.

10. Adamyan LV, Artymchuk NV, Bashmakova NV, et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. *Preeclampsia. Eclampsia. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)*. Moscow; 2016. Russian.

11. Sidorova IS, Nikitina NA. Evidence-based system of forecasting of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;3:55-61. Russian. DOI: 10.18565/aig.2017.3.55-61.

12. Sidorova IS, Nikitina NA. Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;1:72-78. Russian.

13. Sidorova IS, Nikitina NA. Predictive, preventive approach to managing pregnant women at risk for preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(5):44-49. Russian.

14. Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia in the center of attention of the expert doctor. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;6:4-9. Russian.

15. Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia or gestosis: is the compromise possible? We continue the public discussion of the problem. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak*. 2013;2(13):17-24. Russian.

16. Sidorova IS, Nikitina NA, Unanyan AL. Problems of reducing maternal mortality from preeclampsia and eclampsia (editorial article). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2017;17(4):4-6. Russian. DOI: 10.17116/rosakush20171744-6

17. Sidorova IS, Nikitina NA, Filippov OS, et al. The state of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in the Russian Federation in 2014. What changes in the analysis process? *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskiy vestnik akushera-*

*ginekologa*. 2015;15(6):4-11. Russian. DOI: 10.17116/rosakush20151564-11

18. Sidorova IS, Filippov OS, Nikitina NA, et al. Causes of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia in 2013. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;4:11-18. Russian.

19. Syundyukova EG, Medvedev BI, Sashenkov SL, et al. The structure of obstetric pathology in pregnant women with preeclampsia. *Human. Sport. Medicine*. 2013;13(1):90-95. Russian.

20. Syundyukova EG, Fartunina YV. Features of the anamnesis, course of pregnancy and childbirth in women with preeclampsia. *Vrach-aspirant*. 2015;72(5.2):252-261. Russian.

Статья поступила в редакцию 14.01.2020 г.

Поступила после доработки 08.03.2020 г

Принята к печати 25.03.2020 г.

Received 14 January 2020

Revised 8 March 2020

Accepted 25 March 2020

#### Информация об авторе

**Игорь Викторович Симанов**, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог акушерского физиологического отделения ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный родильный дом», старший преподаватель кафедры хирургических дисциплин Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail simigor1@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-1553-318X.

#### Information about the author

**Igor V. Simanov**, Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-gynecologist of the Obstetric Physiological Department of the Pyatigorsk Interdistrict Maternity Hospital, Senior Lecturer of the Department of Surgical Disciplines of the Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail simigor1@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-1553-318X.