ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

9(1) 2023

16+

Сайт журнала:
rrmedicine.ru
сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ 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 9, №1. 2023

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

Volume 9, №1. 2023

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*
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 Медицинской школы Ганновера, 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*
Прощаев 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*
Руженкова В.В., *доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
Сорокин А.В., *кандидат медицинских наук, Национальный институт сердца, легких и крови, Бетесда, США*
Степанов В.А., *академик Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, 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*
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 of Hannover Medical School, 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. Prashchayeu, *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.V. Ruzhenkova, *Doct. Sci. (Medicine), Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
A.V. Sorokin, *Cand. Sci. (Medicine), National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA*
V.A. Stepanov, *Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*
M.B. Freydin, *Doct. Sci. (Biology), Queen Mary University of London, London, UK*
M.B. 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*

Фрейдин М.Б., *доктор биологических наук, Лондонский университет королевы Марии, 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*

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*

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Издатель: НИУ «БелГУ». Адрес издателя: 308015 г. Белгород, ул. Победы, 85.
Журнал выходит 4 раза в год

Founder: Federal State Autonomous Educational Establishment of Higher Education «Belgorod State National Research University»
Publisher: Belgorod State National Research University
Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia
Publication frequency: 4 /year

© Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2023
© Belgorod State National Research University, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

И.О. Головченко Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом **5**

Ilya O. Golovchenko Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients **5**

Т.А. Иванова Полиморфные локусы генов *AC026703.1* и *HFE* ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни **22**

Tatyana A. Ivanova Polymorphic loci of *AC026703.1* and *HFE* genes are associated with severe hypertension **22**

А.Х. Нургалиева, Л.Ф. Галлямова, Р.Р. Валиев, С.Г. Петрова, М.А. Джаубермезов, Д.С. Прокофьева, Н.В. Екомасова, Р.Р. Рахимов, Д.Д. Сакаева, Ш.М. Хуснутдинов, Э.К. Хуснутдинова Роль молекулярно-генетических изменений структуры гена *CDH1* в развитии рака желудка у пациентов из Республики Башкортостан **39**

Alfiya Kh. Nurgalieva, Liliya F. Gallyamova, Ruslan R. Valiev, Sabina G. Petrova, Murat A. Dzhaubermezov, Darya S. Prokofieva, Natalia V. Ekomasova, Radmir R. Rakhimov, Dina D. Sakaeva, Shamil M. Khusnutdinov, Elza K. Khusnutdinova The role of molecular genetic changes in the structure of the *CDH1* gene in the development of gastric cancer in patients from the Republic of Bashkortostan **39**

Л.В. Топчиева, И.В. Курбатова, И.Е. Малышева, В.А. Корнева, А.В. Топчиева Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию *IL-1β*, и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии **53**

Ludmila V. Topchieva, Irina V. Kurbatova, Irina E. Malysheva, Viktoria A. Korneva, Anna V. Topchieva Allelic polymorphism of genes involved in *IL-1β* production and predisposition of people to the development of arterial hypertension **53**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY

В.А. Королев, О.А. Медведева, В.А. Ряднова, А.В. Шевченко, О.В. Шеховцова, И.В. Королев, Е.В. Королев Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом **71**

Vladimir A. Korolev, Olga A. Medvedeva, Vera A. Riadnova, Alina V. Shevchenko, Oksana V. Shekhovtsova, Ivan V. Korolev, Egor V. Korolev State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil **71**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		MEDICINE	
С.С. Бунова, А.Ю. Тимакова, Ю.П. Скирденко, Н.А. Николаев, Н.И. Жернакова, Д.Т. Лебедев, Е.О. Горбунова Фибрилляция предсердий и ее гериатрические аспекты: новости последних 5 лет (обзор)	**86**	**Svetlana S. Bunova, Arina Yu. Timakova, Yulia P. Skirdenko, Nikolay A. Nikolaev, Nina I. Zhernakova, Dmitrii T. Lebedev, Evgeniya O. Gorbunova** Atrial fibrillation and its geriatric aspects: news of the last 5 years (review)	**86**
Victoria A. Belyayeva Analysis of heart rate variability in medical students with different types of hemodynamics and body mass index values	**102**	**Victoria A. Belyayeva** Analysis of heart rate variability in medical students with different types of hemodynamics and body mass index values	**102**
Т.О. Баев, И.А. Панова, Г.Н. Кузьменко, М.М. Клычева, С.Б. Назаров Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности	**113**	**Timofey O. Baev, Irina A. Panova, Galina N. Kuzmenko, Maya M. Klycheva, Sergey B. Nazarov** The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy	**113**
И.В. Лев, Н.М. Агарков, Л.В. Стародубцева Гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией	**129**	**Inna V. Lev, Nikolay M. Agarkov, Liliya V. Starodubtseva** Geriatric management tactics for patients with diabetic retinopathy	**129**
В.Н. Чуриков, В.А. Иванов, Т.И. Субботина Влияние реабилитационных мероприятий на гериатрический профиль пациентов с глаукомой	**142**	**Viktor N. Churikov, Viktor A. Ivanov, Tatyana I. Subbotina** The impact of rehabilitation measures on the geriatric profile of patients with glaucoma	**142**

ГЕНЕТИКА
GENETICS

CC BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1 **УДК 575.16**

Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом

И.О. Головченко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Пехотная, д. 3, г. Москва, 123182, Российская Федерация
Автор для переписки: И.О. Головченко (ilyagolovchenko1@yandex.ru)

Резюме
Актуальность: Эндометриоз – это хроническое гормонозависимое воспалительное заболевание, определяемое наличием очагов эндометриальной ткани вне полости матки. Генетические факторы занимают лидирующие позиции в этиопатогенезе данного заболевания. При эндометриозе наблюдается выраженный гормональный дисбаланс в половых гормонах как в очаге поражения, так и в организме больной женщины в целом. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфизма генов половых гормонов с гормональным профилем пациенток с эндометриозом. **Материалы и методы:** В группу исследования вошли 103 пациентки с эндометриозом, у которых были изучены уровни половых гормонов (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон и дегидроэпиандростерон). В работе проведено генотипирование 9 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) GWAS-значимых генов половых гормонов (rs148982377 *ZNF789,* rs34670419 *ZKSCAN5,* rs11031002 and rs11031005 *FSHB*, rs112295236 *SLC22A10,* rs117585797 *ANO2*, rs117145500 *CHD9*, rs727428 *SHBG*, rs1641549 *TP53*). Методом линейной регрессии исследованы ассоциации SNPs с уровнем половых гормонов у больных эндометриозом. **Результаты:** Среди пациенток с эндометриозом уровень эстрадиола в сыворотке крови ассоциирован с полиморфными локусами rs148982377 *ZNF789* (β=-0,488 – -0,445, p_{perm}≤0,050) и rs34670419 *ZKSCAN5* (β=-0,544 – -0,449, p_{perm}≤0,050), лютеинизирующего гормона – rs117585797 *ANO2* (β=0,618 – 0,709, p_{perm}≤0,050), прогестерона – rs117145500 *CHD9* (β=0,365 – 0,429, p_{perm}<0,050), пролактина – rs1641549 *TP53* (β=-0,306 – -0,218, p_{perm}<0,050), тестостерона – rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* (β=0,492, p_{perm}=0,050). **Заключение:** Установлены ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у пациенток с эндометриозом.
Ключевые слова: эндометриоз; половые гормоны; полиморфизм; ассоциации

Для цитирования: Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):5-21. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1

Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients

Ilya O. Golovchenko

City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health of the City of Moscow,
3 Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia
Corresponding author: Ilya O. Golovchenko (ilyagolovchenko1@yandex.ru)

Abstract

Background: Endometriosis is a chronic hormone-dependent inflammatory disease determined by the presence of foci of the endometrial tissue outside the uterine cavity. Genetic factors occupy a leading position in the etiopathogenesis of this disease. With endometriosis, there is a pronounced hormonal imbalance in the sex hormones both in the lesion and in the body of the sick woman as a whole. **The aim of the study:** To study the associations of polymorphism of sex hormone genes with the hormonal profile of patients with endometriosis. **Materials and methods:** The study group included 103 patients with endometriosis, in whom the levels of sex hormones (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone and dehydroepiandrosterone) were studied. The genotyping of 9 single nucleotide polymorphisms (SNP) of GWAS-significant sex hormone genes was carried out (rs148982377 *ZNF789,* rs34670419 *ZKSCAN5,* rs11031002 and rs11031005 *FSHB*, rs112295236 *SLC22A10,* rs117585797 *ANO2*, rs117145500 *CHD9*, rs727428 *SHBG*, rs1641549 *TP53*). The associations of SNPs with the level of sex hormones in patients with endometriosis were investigated by linear regression. **Results:** In patients with endometriosis, the serum estradiol level is associated with polymorphic loci rs148982377 *ZNF789* (β=-0.488 – -0.445, $p_{perm} \leq 0.050$) and rs34670419 *ZKSCAN5* (β=-0.544 – -0.449, $p_{perm} \leq 0.050$), luteinizing hormone – rs117585797 *ANO2* (β= 0.618 – 0.709, $p_{perm} \leq 0.050$), progesterone – rs117145500 *CHD9* (β=0.365 – 0.429, $p_{perm} < 0.050$), prolactin – rs1641549 *TP53* (β=-0.306 – -0.218, $p_{perm} < 0.050$), testosterone – rs148982377 *ZNF789* and rs34670419 *ZKSCAN5* (β=0.492, $p_{perm} = 0.050$). **Conclusion:** Associations of candidate gene polymorphism with the level of sex hormones in patients with endometriosis have been established.

Keywords: endometriosis; sex hormones; polymorphism; associations

For citation: Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):5-21. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1

Введение. Эндометриоз представляет собой гинекологическое заболевание, которое характеризуется ростом эндометриоподобных тканей внутри и снаружи полости малого таза [1]. Распространенность данного заболевания колеблется от 2% до 11% среди женщин, не имеющих клинически значимой симптоматики, от 5% до 50% среди женщин, страдающих бесплодием и от 5% до 21% среди женщин с хронической тазовой болью [2, 3]. Эндометриоз проявляется различными симптомами, включая дисменорею, хроническую тазовую боль, бесплодие диспареунию и т.д. [3, 4] и имеет широкий спектр социально-экономических последствий для женщин, страдающих данным заболеванием, их семей, а также общества в целом [4-7].

Молекулярные механизмы эндометриоза остаются весьма «загадочными» и в значительной степени неизвестными [8, 9]. Этиопатогенез данного заболевания включает множество гормональных, воспалительных, генетических, иммунологических

факторов, а также факторов окружающей среды [4, 10]. Генетические факторы играют важную роль в этиологии эндометриоза [8, 11-16]. Результаты близнецовых исследований показали, что генетические влияния на развитие эндометриоза весьма значительны и составляют 47% [11]. Lee et al. оценили SNP-наследуемость эндометриоза в 26% [12]. В полногеномном исследовании (GWAS) Sapkota et al. выявлено, что 5,19% вариабельности эндометриоза определяется 19 GWAS-значимыми локусами [8]. Таким образом, показатель вклада наследственных факторов в развитие эндометриоза, полученный на основе известных GWAS-значимых полиморфизмов (≈5%), почти в 10 раз меньше аналогичного показателя, полученного на основе данных близнецовых исследований (47%). Однако, следует отметить, что на сегодняшний день мало что известно о конкретных генетических вариантах, которые способствуют возникновению данного заболевания [15, 17, 18].

Эндометриоз – гормонозависимое гинекологическое заболевание, связанное с половыми гормонами (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон и др.) [5, 6, 9]. Многочисленные ассоциативные исследования, включая GWAS, показали взаимосвязь между эндометриозом и полиморфизмом генов половых гормонов (*FN1, FSHB, ESR1, CCDC170, LHCGR, SYNE1* и др.) [7, 8, 19, 20]. В то же время имеются GWAS данные о взаимосвязи ряда SNP с уровнем нескольких половых гормонов (эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, индекса свободных андрогенов, тестостерона, дегидроэпиандростерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прогестерона) [21-24]. Можно предположить, что GWAS-значимые полиморфизмы уровня половых гормонов могут быть вовлечены в развитие эндометриоза. Следует отметить, что в предыдущих исследованиях только для некоторых из этих полиморфных локусов промотора *FSHB* (rs11031002 и rs11031005) и сильно связанных с ними SNP (rs74485684, rs11031010r, s10835638, rs1782507, rs555621) были продемонстрированы ассоциации с эндометриозом [7, 8, 19, 25, 26]. И наоборот, менделевский рандомизационный анализ данных GWAS по эндометриозу и половым гормонам [8, 23], выполненный Garitazelaia et al. не выявил достоверной связи между эндометриозом и уровнем репродуктивных гормонов [26]. Существующая неопределенность в этом вопросе диктует необходимость продолжения исследований по этой проблеме.

Цель исследования. Изучение ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у пациенток с эндометриозом.

Материалы и методы исследования. Группа исследования, включавшая 103 пациентки с эндометриозом, формировалась на базе гинекологического отделения БОКБ. Данные женщины были уроженками Центрального Черноземья России русской национальности [27, 28, 29] и дали согласие на участие в исследовании. Средний возраст больных эндометриозом составил 34,19±6,42 лет.

В работе был изучен уровень следующих половых гормонов у пациенток с эндометриозом: фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон и дегидроэпиандростерон. Для генотипирования нами были отобраны 9 GWAS-значимых полиморфных локусов генов половых гормонов (rs148982377, rs34670419, rs11031002, rs11031005, rs112295236, rs117585797, rs117145500, rs727428, rs1641549), которые характеризуются выраженным регуляторным потенциалом и оказывают влияние на экспрессию генов. На амплификаторе Bio-Rad (CFX96) с использованием наборов реагентов, синтезируемых ООО ТестГен (г. Ульяновск) выполнялось генотипирование анализируемых молекулярно-генетических маркеров (применялся метод TaqMan зондов) [30, 31].

Изучение ассоциаций полиморфных локусов генов половых гормонов с гормональным профилем у пациенток с эндометриозом осуществлялось в программе

PLINK методом линейной регрессии. В связи с тем, что распределение рассматриваемых количественных показателей, характеризующих уровень половых гормонов, отличалось от нормального ($p<0,05$), мы использовали в расчетах их трансформированные значения.

Результаты и их обсуждение. Распределение всех анализируемых 9 молекулярно-генетических маркеров, включенных в исследование, соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$), также частота редкого аллеля (MAF) >5%. Изучены корреляционные взаимосвязи между уровнем половых гормонов у больных эндометриозом (Табл. 1). Выявлены положительные корреляции между уровнем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов ($R=0,346$, $p=0,0004$). Также получены положительные корреляции между уровнем лютеинизирующего гормона и пролактина ($R=0,298$, $p=0,003$).

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи между уровнем половых гормонов у больных эндометриозом

Table 1

Correlations between the level of sex hormones in patients with endometriosis

	FSH	LH	PROL	ESTR	PG	TEST	DHEAS
FSH	1	0,0004	0,215	0,926	0,933	0,304	0,902
LH	0,346	1	0,003	0,643	0,093	0,224	0,821
PROL	0,126	0,298	1	0,152	0,698	0,370	0,643
ESTR	-0,009	-0,047	0,147	1	0,083	0,318	0,621
PG	-0,011	-0,0217	-0,050	0,222	1	0,810	0,369
TEST	-0,108	-0,128	0,094	0,106	0,032	1	0,568
DHEAS	-0,016	0,029	0,061	0,064	-0,152	0,075	1

Примечание: слева указаны коэффициенты корреляции Спирмена, справа приведены их уровни значимости; FSH – фолликулостимулирующий гормон, LH – лютеинизирующий гормон, PROL – пролактин, ESTR – эстрадиол, PG – прогестерон, TEST – тестостерон, DHEAS – дегидроэпиандростерон.
Note: Spearman correlation coefficients are shown on the left, their significance levels are shown on the right; FSH – follicle stimulating hormone, LH – luteinizing hormone, PROL – prolactin, ESTR – estradiol, PG – progesterone, TEST – testosterone, DHEAS – dehydroepiandrosterone.

На следующем этапе исследования проанализированы связи полиморфных локусов генов половых гормонов с гормональным профилем у пациенток с эндометриозом. Результаты представлены в таблицах 2-5 (приведены данные по тем половым гормонам, по которым получены статистически достоверные данные). С уровнем эстрадиола у пациенток с эндометриозом ассоциированы два полиморфных локуса rs148982377 и rs34670419 (Табл. 2). Молекулярно-генетический маркер rs148982377 связан с концентрацией эстрадиола в рамках аллельной ($\beta=-0,488$, $p=0,035$, $p_{perm}=0,050$), аддитивной ($\beta=-0,445$, $p=0,042$, $p_{perm}=0,050$) и доминантной ($\beta=-0,445$, $p=0,044$, $p_{perm}=0,050$) моделей. Полиморфный локус rs34670419 также ассоциирован с уровнем эстрадиола в рамках трех моделей: аллельной ($\beta=-0,544$, $p=0,026$, $p_{perm}=0,047$), аддитивной ($\beta=-0,449$, $p=0,050$, $p_{perm}=0,049$) и доминантной ($\beta=-0,449$, $p=0,050$, $p_{perm}=0,050$). Следует отметить, что минорные аллели C rs148982377 и T rs34670419 связаны с более низкой концентрацией эстрадиола в сыворотки крови больных эндометриозом ($\beta<0$).

Молекулярно-генетический маркер rs117585797 ассоциирован с уровнем лютеинизирующего гормона у пациенток с эндометриозом согласно аллельной ($\beta=0,709$, $p=0,010$, $p_{perm}=0,050$), аддитивной ($\beta=0,618$, $p=0,028$, $p_{perm}=0,030$) и доминантной ($\beta=0,618$, $p=0,028$, $p_{perm}=0,033$) моделей (Табл. 3). При этом аллель A rs117585797 связан с более высокой концентрацией лютеинизирующего гормона в сыворотки крови женщин, имеющих эндометриоз

Таблица 2

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем эстрадиола у пациенток с эндометриозом

Table 2

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with estradiol levels in patients with endometriosis

Chr	SNP	MAF	n	Аллельная модель			Аддитивная модель			Доминантная модель		
				β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
7	rs148982377	C	100	-0,488	0,229	0,035	-0,445	0,232	0,042	-0,445	0,232	0,044
7	rs34670419	T	100	-0,544	0,241	0,026	-0,449	0,242	0,050	-0,449	0,242	0,050
11	rs11031002	A	97	-0,013	0,172	0,941	-0,002	0,171	0,989	-0,002	0,171	0,989
11	rs11031005	C	100	0,000	0,171	1,000	0,037	0,171	0,830	0,037	0,171	0,830
11	rs112295236	G	100	-0,122	0,234	0,603	-0,141	0,230	0,540	-0,141	0,230	0,540
12	rs117585797	A	100	0,355	0,280	0,208	0,403	0,281	0,154	0,403	0,281	0,154
16	rs117145500	C	100	0,042	0,138	0,760	0,048	0,137	0,729	0,064	0,153	0,678
17	rs727428	T	98	-0,021	0,096	0,828	-0,036	0,093	0,699	-0,087	0,136	0,528
17	rs1641549	T	100	0,104	0,108	0,336	0,123	0,107	0,253	0,189	0,139	0,177

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня эстрадиола на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.
Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 3

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем лютеинизирующего гормона у пациенток с эндометриозом

Table 3

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with the level of luteinizing hormone in patients with endometriosis

Chr	SNP	MAF	n	Аллельная модель			Аддитивная модель			Доминантная модель		
				β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
7	rs148982377	C	101	-0,366	0,230	0,115	-0,331	0,234	0,161	-0,331	0,234	0,161
7	rs34670419	T	101	-0,136	0,245	0,581	-0,106	0,247	0,670	-0,106	0,247	0,670
11	rs11031002	A	98	0,136	0,176	0,441	0,222	0,177	0,211	0,222	0,177	0,211
11	rs11031005	C	101	0,195	0,169	0,252	0,273	0,169	0,109	0,273	0,169	0,109
11	rs112295236	G	101	0,000	0,233	1,000	-0,034	0,231	0,882	-0,034	0,231	0,882
12	rs117585797	A	101	0,709	0,271	0,010	0,618	0,278	0,028	0,618	0,278	0,028
16	rs117145500	C	101	0,124	0,135	0,361	0,089	0,136	0,512	0,134	0,151	0,377
17	rs727428	T	99	-0,160	0,094	0,092	-0,162	0,093	0,086	-0,257	0,140	0,069
17	rs1641549	T	101	-0,138	0,110	0,213	-0,171	0,110	0,121	-0,250	0,138	0,074

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня лютеинизирующего гормона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.
Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 4

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем прогестерона у пациенток с эндометриозом

Table 4

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with progesterone levels in patients with endometriosis

Chr	SNP	MAF	n	Аллельная модель			Аддитивная модель			Доминантная модель		
				β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
7	rs148982377	C	63	-0,350	0,384	0,365	-0,415	0,409	0,314	-0,415	0,409	0,314
7	rs34670419	T	63	-0,267	0,336	0,429	-0,334	0,364	0,362	-0,334	0,364	0,362
11	rs11031002	A	62	-0,091	0,214	0,673	-0,050	0,227	0,825	-0,050	0,227	0,825
11	rs11031005	C	63	-0,119	0,225	0,599	-0,074	0,238	0,757	-0,074	0,238	0,757
11	rs112295236	G	63	0,368	0,276	0,187	0,329	0,291	0,262	0,329	0,291	0,262
12	rs117585797	A	63	0,019	0,386	1,000	0,023	0,415	0,957	0,023	0,415	0,957
16	rs117145500	C	63	0,366	0,154	0,021	0,365	0,162	0,028	0,429	0,193	0,030
17	rs727428	T	62	0,183	0,111	0,106	0,175	0,116	0,136	0,269	0,183	0,147
17	rs1641549	T	63	-0,036	0,124	0,772	-0,049	0,136	0,717	-0,020	0,187	0,916

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня прогестерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.
Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 5

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем пролактина у пациенток с эндометриозом

Table 5

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with prolactin levels in patients with endometriosis

Chr	SNP	MAF	n	Аллельная модель			Аддитивная модель			Доминантная модель		
				β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
7	rs148982377	C	102	0,104	0,244	1,000	0,123	0,239	0,609	0,123	0,239	0,609
7	rs34670419	T	101	0,143	0,258	0,581	0,300	0,248	0,230	0,300	0,248	0,230
11	rs11031002	A	98	0,028	0,171	0,941	0,033	0,165	0,843	0,033	0,165	0,843
11	rs11031005	C	102	0,032	0,169	1,000	0,039	0,165	0,813	0,039	0,165	0,813
11	rs112295236	G	101	-0,011	0,230	0,962	-0,041	0,221	0,854	-0,041	0,221	0,854
12	rs117585797	A	102	0,200	0,300	0,507	0,153	0,293	0,603	0,153	0,293	0,603
16	rs117145500	C	101	-0,054	0,136	0,693	-0,068	0,132	0,608	-0,070	0,149	0,638
17	rs727428	T	99	-0,016	0,093	0,863	-0,013	0,089	0,882	0,031	0,134	0,816
17	rs1641549	T	101	-0,218	0,104	0,038	-0,233	0,100	0,022	-0,306	0,129	0,020

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня пролактина на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.
Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Уровень прогестерона у больных эндометриозом детерминируется полиморфным локусом rs117145500 в рамках аллельной (β=0,366, p=0,021, p_{perm}=0,044), аддитивной (β=0,365, p=0,028, p_{perm}=0,036) и доминантной (β=0,429, p=0,030, p_{perm}=0,020) моделей (таблица 4). Следует подчеркнуть, что аллель C rs117145500 ассоциирован с более высоким содержанием прогестерона в сыворотки крови у пациенток с эндометриозом (β>0).

С концентрацией пролактина у женщин с эндометриозом связан молекулярно-генетический маркер rs1641549 согласно аллельной (β=-0,218, p=0,038, p_{perm}=0,032), аддитивной (β=-0,233, p=0,022, p_{perm}=0,019) и доминантной (β=-0,306, p=0,020, p_{perm}=0,022) моделей (таблица 5). Следует отметить, что с более низким уровнем пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом ассоциирован аллель T rs1641549 (β<0). Установлена ассоциация гаплотипа TG полиморфных локусов rs148982377-rs34670419 с концентрацией тестостерона (β=0,492, p=0,037, p_{perm}=0,050). Данный гаплотип TG rs148982377-rs34670419 связан с более высокой концентрацией тестостерона в сыворотки крови женщин, имеющих эндометриоз (β>0).

Таким образом, нами установлены ассоциации полиморфизма генов кандидатов с уровнем половых гормонов у пациенток с эндометриозом. С концентрацией эстрадиола связаны полиморфные локусы rs148982377 и rs34670419, лютеинизирующего гормона – rs117585797, прогестерона – rs117145500, пролактина – rs1641549, тестостерона – rs148982377 и rs34670419. Маркерами низкого уровня эстрадиола и пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом являются аллели C rs148982377, T rs34670419 и T rs1641549 соответственно, а маркерами высокого уровня лютеинизирующего гормона и прогестерона служат аллели A rs117585797 и C rs117145500 соответственно. Высокий уровень тестостерона у женщин с эндометриозом маркируется гаплотипом TG rs148982377-rs34670419.

Согласно ранее полученным GWAS данным, полиморфизмы rs11031002 и rs11031005 гена *FSHB*, проанализированные в настоящем исследовании, связаны с различными фенотипами, характеризующими репродуктивную систему женщины как в норме, так и различных заболеваниях. Полиморфный локус rs11031002 ассоциирован с уровнем лютеинизирующего гормона (β=0,221 для аллеля A) [23], уровнем сывороточного белка CGA;FSHB (β=-0,162 для аллеля A) [32], синдром поликистозных яичников (OR=1,24 для аллеля A) [33], минеральной плотностью костной ткани (β=0,02 для аллеля T) [34].

Молекулярно-генетический маркер rs11031005 коррелирует как с эндометриозом, так и с мигренью (OR=1,08 для аллеля T) [7], концентрацией фолликулостимулирующего гормона (β=-0,232 для аллеля C) [23], уровнем общего (β=0,033 для аллеля C) и биодоступного (β=0,023 для аллеля C) тестостерона [24], возрастом менархе (β=-0,035 для аллеля T) [35], возрастом менопаузы [36], синдром поликистозных яичников (β=-0,159 для аллеля T) [37], кистой яичника (β=-0,110 для аллеля C) [38]. Приведенные выше данные свидетельствуют о ярко выраженных плейотропных эффектах полиморфизма гена *FSHB*. Из литературных материалов известно, что “специфическими” характеристиками гормонального профиля женщин с эндометриозом являются сниженные частоты/амплитуды импульсов гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению уровня лютеинизирующего гормона, увеличению фолликулостимулирующего гормона, снижению соотношения лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон, увеличению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, снижению сывороточного/фолликулярного тестостерона, высокой концентрации эстрадиола в очагах поражения и

нормальному или низкому уровню сывороточного эстрадиола (в организме в целом), повышению соотношения эстрадиол/тестостерон, изменению экспрессии ароматазы и т.д. [6, 9]. Эти гормональные изменения предопределяют и способствуют пролиферации эндометрия, воспалению органов малого таза и другим фенотипическим признакам эндометриоза [9, 17].

Результаты настоящего исследования полностью согласуются с недавно выдвинутой в нескольких обзорах Dinsdale N. и Crespi B. гипотезой о том, что низкий уровень тестостерона в пренатальный период может быть причиной развития эндометриоза в дальнейшей жизни женщины [6, 9, 39]. Авторы предположили, что низкий уровень тестостерона в пренатальный период перепрограммирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у женщин, что приводит к изменениям выработки ряда половых гормонов (более низкий уровень лютеинизирующего гормона по сравнению с фолликулостимулирующим гормоном, более высокий уровень глобулина, связывающего половые гормоны, более низкий уровень тестостерона в яичниках и сыворотке и т.д.), что в конечном итоге предрасполагает к эндометриозу у взрослых [6, 39]. У женщин тестостерон вырабатывается яичниками и надпочечниками и влияет на рост/плотность мышечной ткани и костей, регулирует фолликулогенез и децидуализацию, способствует накоплению энергии и подавляет воспаление [9, 40]. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (гонадотропин-рилизинг гормон и лютеинизирующий гормон) являются “ключевыми” регуляторами выработки тестостерона по принципу отрицательной обратной связи [40], а снижение импульсов гонадотропин-рилизинг гормона и лютеинизирующего гормона приводит к снижению уровня тестостерона, что коррелирует с высоким риском эндометриоза [9]. Интересно, что около 60% циркулирующего тестостерона у женщин связано с глобулином, связывающим половые гормоны [40]. Следовательно, глобулин, связывающий половые гормоны влияет на его биодоступность [9]. В GWAS исследовании Sinnott-Armstrong N. et al. установлена сильная отрицательная генетическая корреляция между биодоступным тестостероном и глобулином, связывающим половые гормоны у женщин (r^2=-0,75) [40]. Важно подчеркнуть, что мы установили ассоциацию GWAS-значимых для содержания глобулина, связывающего половые гормоны полиморфных локусов rs727428 *SHBG* и rs1641549 *TP53* с риском развития эндометриоза в рамках межлокусных моделей взаимодействий.

Чтобы выяснить, имеют ли эндометриоз и уровень половых гормонов общее генетическое происхождение, Garitazelaia A. et al. [26] провели менделевскую рандомизацию, используя общедоступные данные GWAS по эндометриозу (была изучена когорта FinnGen, включающая 3380/31753 больных/контроля) и половым гормонам (перечень аналогичен нашему списку) [23]. В результате этого анализа авторы, с одной стороны, не выявили достоверных связей между уровнем половых гормонов и эндометриозом, с другой стороны, что стало для них неожиданностью, были выявлены плейотропные генетические ассоциации двух полиморфных локусов rs11031002 и rs11031005 гена *FSHB* с эндометриозом и уровнем половых гормонов [26]. В этой работе были обнаружены отрицательные значения β для rs11031002 и положительные значения β для rs11031005, указывающие на то, что эффекты этих SNPs были разнонаправленными, тогда как в нашем исследовании влияние этих локусов на риск развития эндометриоза было однонаправленным и имело протективное значение. Более того, согласно исследованию Garitazelaia A. et al., SNPs (rs11031005 и rs11031006) в области гена *FSHB* (25-40 kb в 5' области гена) показали значимые плейотропные ассоциации с другими репродуктивными показателями, которые могут коррелировать с эндометриозом (возраст менопаузы и возраст менархе,

продолжительность менструального цикла) [26].

Многочисленные GWAS данные подтверждают важность промоторной области *FSHB* (в частности локуса rs11031006) для различных фенотипов, характеризующих репродуктивную систему женщины, включая возраст менархе [41] и менопаузы [42], параметры менструального цикла (продолжительность менструального цикла и чрезмерные, частые и нерегулярные менструации), двустороннюю овариэктомию [43], рождение дизиготных близнецов и концентрацию фолликулостимулирующего гормона [44], миому матки [45], синдром поликистозных яичников, концентрации фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона [46, 47].

В этом контексте Ruth K.S. et al. показали, что полиморфный локус rs10835638, расположенный в том же регионе связан с низким уровнем фолликулостимулирующего гормона, более длительным менструальным циклом и поздним возрастом менопаузы, бесплодием у женщин и низким риском развития эндометриоза [19]. Bianco B. et al. продемонстрировали влияние этого локуса на концентрацию лютеинизирующего гормона у женщин с эндометриозом и бесплодием [20]. Генетический вариант -211 G>T *FSHB* (rs10835638) определял уровни фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в сыворотке крови у здоровых женщин с аменореей и бесплодием [48] и был связан с реакцией на контролируемую гиперстимуляцию яичников, концентрацией лютеинизирующего гормона, количеством антральных фолликулов, яйцеклеток и эмбрионов [49], синдромом поликистозных яичников [50]. В других исследованиях также сообщалось об ассоциации полиморфизмов промотора *FSHB* с эндометриозом (rs74485684) [8], возрастом менархе (rs11031010, rs1782507, rs555621) [51], синдром поликистозных яичников и уровнем лютеинизирующего гормона у этих пациенток (rs11031010) [52], возрастом менопаузы (rs12294104) [53].

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что среди пациенток с эндометриозом уровень эстрадиола в сыворотке крови ассоциирован с полиморфными локусами rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5*, лютеинизирующего гормона – rs117585797 *ANO2*, прогестерона – rs117145500 *CHD9*, пролактина – rs1641549 *TP53*, тестостерона – rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5*.

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. Адамян ЛВ, Арсланян КН, Логинова ОН, и др. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. Лечащий Врач. 2020;4:37. DOI: https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007
2. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018;51:1-15. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. New England Journal of Medicine. 2020;382(13):1244-1256. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764
4. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. Endocrine Reviews. 2019;40:1048-1079. DOI: https://doi.org/10.1210/er.2018-00242
5. Foster WG, Leonardi M. Endometriosis – novel approaches and controversies debated. Reproduction and Fertility. 2021;2:C39-C41. DOI: https://doi.org/10.1530/RAF-21-0097
6. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. Evolution, Medicine and Public Health. 2021;9(1):174-191. DOI: https://doi.org/10.1093/emph/eoab008

7. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. Genes. 2020;11(3):268. DOI: https://doi.org/10.3390/genes11030268

8. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. Nature Communications. 2017;8:15539. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms15539

9. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. Evolutionary Applications. 2021;14(7):1693-1715. DOI: https://doi.org/10.1111/eva.13244

10. Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Современные данные об этиопатогенезе и факторах риска развития эндометриоза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(5):41□48. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141

11. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al. Heritability of endometriosis. Fertility and Sterility. 2015;104(4):947-952. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035

12. Lee SH, Harold D, Nyholt DR, et al. Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. Human Molecular Genetics. 2012;22(4):832-841. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/dds491

13. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, и др. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(1):82-86. DOI: https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86

14. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, и др. Полиморфизм гена UGT2B4 как фактор развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):15-20. DOI: https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-15-20

15. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic regulation of physiological reproductive lifespan and female fertility. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5):2556. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22052556

16. Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Генетические факторы развития эндометриоза. (Данные полногеномных исследований). Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;22(3):30□36. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130

17. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):28-37. DOI: https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3

18. Пономаренко ИВ, Полоников ЛВ, Чурносов МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2019;3:26-31. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31

19. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. Human Reproduction. 2016;31(2):473-481. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dev318

20. Bianco B, Loureiro FA, Trevisan CM, et al. Effects of FSHR and FSHB Variants on hormonal profile and reproductive outcomes of infertile women with endometriosis. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:760616. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760616

21. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. PLoS ONE. 2012;7:e37815. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815

22. Wood AR, Perry JR, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. PLoS ONE. 2013;8:e64343. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343

23. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. European Journal of Human Genetics. 2016;24:284-290. DOI: https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102

24. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. Nature Medicine. 2020;26(2):252-258. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5

25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. Reproductive

BioMedicine Online. 2020;41(5):943-956. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016

26. Garitazelaia A, Rueda-Martínez A, Arauzo R, et al. A Systematic two-sample Mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes. Life. 2021;11(1):24. DOI: https://doi.org/10.3390/life11010024

27. Сергеева КН, Сокорев СН, Ефремова ОА, и др. Анализ уровня эндогамии популяции как основа популяционно-генетических и медико-генетических исследований. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4):375-387. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4

28. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-1347.

29. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185

30. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014:712169. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/712169

31. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72

32. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. Nature Communications. 2022;13:480. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z

33. Tyrmi JS, Arffman RK, Pujol-Gualdo N, et al. Leveraging Northern European population history: Novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. Human Reproduction. 2022;37(2):352-365. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/deab250

34. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. PLoS ONE. 2018;13:e0200785. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785

35. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ, et al. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. Nature Genetics. 2016;48(7):709-717. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3570

36. 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

37. Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. PLoS Genetics. 2019;15(12):e1008517. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008517

38. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nature Genetics. 2021;53:1415-1424. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

39. Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. Evolution, Medicine and Public Health. 2021;9(1):295-310. DOI: https://doi.org/10.1093/emph/eoab029

40. Sinnott-Armstrong N, Naqvi S, Rivas M, et al. GWAS of three molecular traits highlights core genes and pathways alongside a highly polygenic background. eLife. 2021;10:e58615. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.58615

41. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. Nature Genetics. 2017;49:834-841. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3841

42. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. Nature Genetics. 2015;47(11):1294-1303. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3412

43. Laisk T, Kukuškina V, Palmer D, et al. Large-scale meta-analysis highlights the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the genetic regulation of menstrual cycle length. Human Molecular Genetics. 2018;27(24):4323-4332. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddy317

44. Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, et al. Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and

Female Fertility. American Journal of Human Genetics. 2016;98(5):898-908. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.008

45. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. Nature Communications. 2019;10:4857. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4

46. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. Nature Communications. 2015;6:8464. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms9464

47. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. Nature Communications. 2015;6:7502. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms8502

48. Rull K, Grigorova M, Ehrenberg A, et al. FSHB -211 G>T is a major genetic modulator of reproductive physiology and health in childbearing age women. Human Reproduction. 2018;33(5):954-966. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dey057

49. Trevisan CM, de Oliveira R, Christofolini DM, et al. Effects of a Polymorphism in the Promoter Region of the Follicle-Stimulating Hormone Subunit Beta (FSHB) Gene on Female Reproductive Outcomes. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2019;23(1):39-44. DOI: https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0182

50. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. PLoS Medicine. 2020;17(6):e1003132. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132

51. He C, Kraft P, Buring JE, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. Human Genetics. 2010;128:515-527. DOI: https://doi.org/10.1007/s00439-010-0878-4

52. Tian Y, Zhao H, Chen H, et al. Variants in FSHB are associated with polycystic ovary syndrome and luteinizing hormone level in han chinese women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;101(5):2178-2184. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2015-3776

53. Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 novel loci associated with age at menopause and highlights DNA repair and immune pathways. Nature Genetics. 2012;44(3):260-8. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.1051

References

1. Adamyan LV, Arslanyan KN, Loginova ON, et al. Immunological aspects of endometriosis: review of the literature. Lechaschi Vrach. 2020;4:37. Russian. DOI: https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007

2. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018;51:1-15. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001

3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. New England Journal of Medicine. 2020;382(13):1244-1256. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764

4. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. Endocrine Reviews. 2019;40:1048-1079. DOI: https://doi.org/10.1210/er.2018-00242

5. Foster WG, Leonardi M. Endometriosis – novel approaches and controversies debated. Reproduction and Fertility. 2021;2:C39-C41. DOI: https://doi.org/10.1530/RAF-21-0097

6. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. Evolution, Medicine and Public Health. 2021;9(1):174-191. DOI: https://doi.org/10.1093/emph/eoab008

7. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. Genes. 2020;11(3):268. DOI: https://doi.org/10.3390/genes11030268

8. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. Nature Communications. 2017;8:15539. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms15539

9. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. Evolutionary Applications. 2021;14(7):1693-1715. DOI: https://doi.org/10.1111/eva.13244

10. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Modern view on the etiology-pathogenesis and risk factors of endometriosis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2021;21(5):41□48. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141

11. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al. Heritability of endometriosis. Fertility and Sterility. 2015;104(4):947-952. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035

12. Lee SH, Harold D, Nyholt DR, et al. Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. Human Molecular Genetics. 2012;22(4):832-841. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/dds491

13. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, et al. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019;18(1):82-86. Russian. DOI: https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86

14. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, et al. The UGT2B4 gene polymorphism as a factor of developing endometriosis. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019;18(3):15-20. Russian. DOI: https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-15-20

15. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic regulation of physiological reproductive lifespan and female fertility. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5):2556. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22052556

16. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic factors of endometriosis development. (Data from full genome studies). Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2022;22(3):30□36. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130

17. Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometryosis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):28-37. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3

18. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2019;3:26-31. Russian. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31

19. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. Human Reproduction. 2016;31(2):473-481. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dev318

20. Bianco B, Loureiro FA, Trevisan CM, et al. Effects of FSHR and FSHB Variants on hormonal profile and reproductive outcomes of infertile women with endometriosis. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:760616. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760616

21. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. PLoS ONE. 2012;7:e37815. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815

22. Wood AR, Perry JR, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. PLoS ONE. 2013;8:e64343. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343

23. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. European Journal of Human Genetics. 2016;24:284-290. DOI: https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102

24. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. Nature Medicine. 2020;26(2):252-258. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5

25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. Reproductive BioMedicine Online. 2020;41(5):943-956. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016

26. Garitazelaia A, Rueda-Martínez A, Arauzo R, et al. A Systematic two-sample Mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes. Life. 2021;11(1):24. DOI: https://doi.org/10.3390/life11010024

27. Sergeeva CN, Sokorev SN, Efremova OA, et al. Analysis of the level of population endogamia as the basis of population-genetic and medical-genetic studies. Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 375-387. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4

28. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-1347.

29. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185

30. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014:712169. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/712169

31. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. 2019;4:66-72. Russian. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72

32. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. Nature Communications. 2022;13:480. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z

33. Tyrmi JS, Arffman RK, Pujol-Gualdo N, et al. Leveraging Northern European population history: Novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. Human Reproduction. 2022;37(2):352-365. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/deab250

34. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. PLoS ONE. 2018;13:e0200785. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785

35. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ, et al. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. Nature Genetics. 2016;48(7):709-717. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3570

36. 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

37. Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. PLoS Genetics. 2019;15(12):e1008517. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008517

38. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nature Genetics. 2021;53:1415-1424. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

39. Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. Evolution, Medicine and Public Health. 2021;9(1):295-310. DOI: https://doi.org/10.1093/emph/eoab029

40. Sinnott-Armstrong N, Naqvi S, Rivas M, et al. GWAS of three molecular traits highlights core genes and pathways alongside a highly polygenic background. eLife. 2021;10:e58615. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.58615

41. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. Nature Genetics. 2017;49:834-841. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3841

42. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. Nature Genetics. 2015;47(11):1294-1303. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3412

43. Laisk T, Kukuškina V, Palmer D, et al. Large-scale meta-analysis highlights the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the genetic regulation of menstrual cycle length. Human Molecular Genetics. 2018;27(24):4323-4332. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddy317

44. Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, et al. Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility. American Journal of Human Genetics. 2016;98(5):898-908. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.008

45. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. Nature Communications. 2019;10:4857. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4

46. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. Nature Communications. 2015;6:8464. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms9464

47. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. Nature Communications. 2015;6:7502. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms8502

48. Rull K, Grigorova M, Ehrenberg A, et al. FSHB -211 G>T is a major genetic modulator of reproductive physiology and health in childbearing age women. Human Reproduction.

2018;33(5):954-966. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dey057

49. Trevisan CM, de Oliveira R, Christofolini DM, et al. Effects of a Polymorphism in the Promoter Region of the Follicle-Stimulating Hormone Subunit Beta (FSHB) Gene on Female Reproductive Outcomes. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2019;23(1):39-44. DOI: https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0182

50. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. PLoS Medicine. 2020;17(6):e1003132. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132

51. He C, Kraft P, Buring JE, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. Human Genetics. 2010;128:515-527. DOI: https://doi.org/10.1007/s00439-010-0878-4

52. Tian Y, Zhao H, Chen H, et al. Variants in FSHB are associated with polycystic ovary syndrome and luteinizing hormone level in han chinese women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;101(5):2178-2184. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2015-3776

53. Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 novel loci associated with age at menopause and highlights DNA repair and immune pathways. Nature Genetics. 2012;44(3):260-8. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.1051

Статья поступила в редакцию 15 июня 2022 г.
Поступила после доработки 24 августа 2022 г.
Принята к печати 29 сентября 2022 г.

Received 15 June 2022
Revised 24 August 2022
Accepted 29 September 2022

Информация об авторе
Илья Олегович Головченко, врач акушер-гинеколог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: ilyagolovchenko1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7155-6255.

Information about the author
Ilya O. Golovchenko, Obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, E-mail: ilyagolovchenko1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7155-6255.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2 **УДК 618.3-06**

Полиморфные локусы генов *AC026703.1* и *HFE* ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни

Т.А. Иванова

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. Иванова (ivanova_ta@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Гипертоническая болезнь (ГБ) характеризуется высокими значениями артериального давления (АД) и является одним из самых распространенных заболеваний в мире. На настоящий момент времени в литературе имеется информация о 1,5 тыс. однонуклеотидных полиморфных локусах (SNP), связанных по данным полно-геномных исследований (GWAS), с ГБ и АД. При этом необходимы репликативные исследования GWAS значимых генов в различных популяциях и в том числе российских. **Цель исследования:** Изучить связь GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов со стадиями заболевания. **Материалы и методы:** Для настоящего исследования были сформированы две выборки больных ГБ: пациенты с 1-2-ой стадиями (n=384) и больные 3-ей стадией ГБ (n=555), и контрольная группа численностью 466 человек. Для экспериментального исследования были отобраны десять полиморфных локусов генов-кандидатов, связанных с развитием ГБ по данным полно-геномных исследований, проведенных ранее. Ассоциации изучались методом логистической регрессии с уровнем p_{perm} ≤0,05. **Результаты:** Выявлена связь двух GWAS значимых генов-кандидатов *AC026703.1* (rs1173771) и *HFE* (rs1799945) с риском формирования ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания). Аллельный вариант A rs1173771 (G/A) *AC026703.1* имеет протективное значение для тяжелого течения заболевания (OR_{dom} = 0,63 и 95%CI_{dom} 0,41-0,98 p_{perm}=0,048). Минорный генотип GG rs1799945 (C/G) *HFE* существенно (более чем в 3 раза) повышает риск развития 3-ей стадии ГБ (OR_{rec} = 3,25 и 95%CI_{rec} 1,25-8,42 p_{perm}=0,017). Ассоциаций GWAS значимых для ГБ полиморфных локусов с развитием 1-2-ой стадий заболевания не установлено. **Заключение:** С риском развития ГБ 3-ей стадии ассоциированы полиморфизмы rs1799945 гена *HFE* (OR=3,25) и rs1173771 гена *AC026703.1* (OR=0,63).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; полиморфизм; ассоциации; GWAS

Для цитирования: Иванова ТА. Полиморфные локусы генов *AC026703.1* и *HFE* ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):22-38. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

Polymorphic loci of *AC026703.1* and *HFE* genes are associated with severe hypertension

Tatyana A. Ivanova

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Corresponding author: Tatyana A. Ivanova (ivanova_ta@bsu.edu.ru)

Abstract
Background: Hypertension (HT) is characterized by high blood pressure (BP) and is one of the most common diseases in the world. At the moment, there is information in the literature about 1.5 thousand single-nucleotide polymorphic loci (SNP) associated with HP and BP according to genome – wide studies (GWAS). At the same time, replicative studies of GWAS significant genes in various populations, including Russian ones, are necessary. **The aim of the study:** To study the relationship of GWAS-significant polymorphic loci for HP with the stages of the disease. **Materials and methods:** For this study, two samples of patients with HT were formed: patients with stages 1-2 (n=384) and patients with stage 3 HT (n=555), and a control group of 466 people. For the experimental study, ten polymorphic loci of candidate genes associated with the development of HT were selected according to the data of GWAS conducted earlier. Associations were studied by the logistic regression method with a p_{perm} level <0.05. **Results:** The association of two GWAS significant candidate genes *AC026703.1* (rs1173771) and *HFE* (rs1799945) with the risk of severe HT formation (stage 3 of the disease) was revealed. Allelic variant A rs1173771 (G/A) *AC026703.1* has a protective value for the severe course of the disease (OR_{dom}=0.63 and 95%CI_{dom} 0.41-0.98 p_{perm}=0.048). The minor genotype GG rs1799945 (C/G) *HFE* significantly (more than 3 times) increases the risk of developing stage 3 HT (OR_{rec}=3.25 and 95%CI_{rec} 1.25-8.42 p_{perm}=0.017). Associations of GWAS significant of polymorphic loci for HT with the development of stages 1-2 of the disease have not been established. **Conclusion:** Polymorphisms rs1799945 of the *HFE* gene (OR=3.25) and rs1173771 of the *AC026703.1* gene (OR=0.63) are associated with the risk of developing stage 3 HT.
Keywords: hypertension; polymorphism; association; GWAS

For citation: Ivanova TA. Polymorphic loci of *AC026703.1* and *HFE* genes are associated with severe hypertension. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):22-38 Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) характеризуется высокими значениями артериального давления (АД) (систолическое и/или диастолическое АД ≥140 мм рт.ст. и ≥90 мм рт.ст. соответственно) [1, 2]. и является одним из самых распространенных заболеваний в мире – в 2015 году ГБ было зарегистрировано у 1,13 млрд. человек [3]. ГБ встречается у 30-45% взрослых, с преимущественной распространенностью (>60%) у индивидуумов в возрасте >60 лет [4]. ГБ является существенным фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, хронических заболеваний почек и деменции [5]. При этом риск возникновения ишемической болезни сердца и инсульта удваивается с увеличением САД на каждые 20 мм рт. ст. (начиная со 115 мм рт. ст.) и ДАД на 10 мм рт. ст. (начиная с 75 мм рт. ст.) [5]. Наибольшее число смертей, связанных с САД, вызвано ишемической болезнью сердца, геморрагическим и ишемическим инсультом [6].

Роль наследственных факторов в формировании показателей АД является весьма

существенной и не вызывает сомнений [7-11]. Материалы, полученные на основе близнецовых и семейных исследований, указывают на значительное влияние наследственности на уровень АД, которое по данным разных авторов варьирует в среднем в пределах 30-55% [10]. Согласно данным каталога полногеномных исследований (GWAS) – GWAS catalog [12] имеется информация о 118 выполненных GWAS в результате которых выявлено 586 полиморфизмов, ассоциированных с ГБ (информация на конец 2022 г.). Если еще учесть данные, полученные и в полно-экзомных исследованиях (EAWAS), то число полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания, будет превышать 1000 [8]. Согласно данным Padmanabhan S. et al. на настоящий момент времени в литературе имеется информация о 1,5 тыс. однонуклеотидных полиморфных локусах, связанных по данным GWAS, с различными фенотипами артериального давления (САД, ДАД, среднее АД, пульсовое АД) [11]. А с учетом имеющихся данных по «обычным» ассоциативным исследованиям ГБ с позиций различных генов-кандидатов [13-24], число полиморфизмов, связанных с развитием заболевания может достигать нескольких тысяч!

При всем этом мега-масштабном количестве генетической информации, имеющемся в распоряжении научных коллективов, занимающихся проблемой наследственной природы ГБ, дать ответ на вопрос «Какие же все-таки конкретные полиморфизмы/гены из известных на настоящий момент времени более нескольких тысяч таких полиморфизмов/генов (из них более 1,5 тысяч GWAS/EAWAS-значимых), определяют подверженность к ГБ у населения данного региона (и в том числе у жителей Центрального Черноземья России)?» весьма проблематично. Так как не всякий, даже GWAS/EAWAS-значимый полиморфизм, будет определять подверженность к ГБ в исследуемой популяции. И в этой связи особую актуальность приобретают репликативные исследования [25-29], направленные на подтверждение (или наоборот опровержение) роли полиморфизма генов, связанных с развитием ГБ по данным полно-геномных исследований, в формировании заболевания у жителей конкретной территории, имеющих свои особенности генетической «конституции», действия средовых факторов, межгенных и генно-средовых взаимоотношений и др., предопределяющих и особенности вовлеченности генов-кандидатов в формирование заболевания.

Цель исследования. Изучить связь GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов со стадиями заболевания.

Материалы и методы исследования. Для настоящего исследования была сформирована выборка больных ГБ в количестве 939 человека. В группу больных включались пациенты с параметрами АД – САД≥140 мм.рт.ст.; ДАД ≥90 мм.рт.ст. Выборка больных ГБ была сформирована на базе кардиологического и неврологического отделений Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа. Диагностика ГБ проводилась сертифицированными специалистами-кардиологами областной клинической больницы согласно рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов. В соответствии со стадийностью заболевания все больные (n=939) были разделены на две группы – пациенты с 1-2-ой стадиями (n=384) и больные 3-ей стадией ГБ (n=555). Контрольная группа (параметры АД – САД<140 мм.рт.ст; ДАД<90 мм.рт.ст.) численностью 466 человек была одинакова для больных с 1-2-ой и 3-ей стадиями ГБ. Сформированные выборки больных и контроля были одинаковы по месту рождения (уроженцы Центрального Черноземья РФ) и национальности (русские) [30].

Согласно цели настоящей работы были отобраны полиморфные локусы генов-кандидатов, связанные с развитием гипертонической болезни по данным полногеномных исследований [31]. В основу отбора полиморфных локусов для данной работы были положены следующие критерии: статистически значимые при уровне $p \leq 5 \times 10^{-8}$ связи с ГБ (или параметры АД) по

данным ранее выполненных полно-геномных работ [31]; встречаемость редкого аллеля 0,05 и более; наличие функциональных эффектов (связь с эпигенетическими характеристиками, транскрипцией генов согласно базы данных HaploReg, версия программы 4.1 [32]. В конечном итого из всего многообразия GWAS-значимых для ГБ (АД) локусов мы отобрали для настоящей работы и провели экспериментальное исследование десяти полиморфизмов десяти генов-кандидатов ГБ (АД) и в том числе *AC026703.1* (rs1173771), *HFE* (rs1799945), *BAG6* (rs805303), *PLCE1* (rs932764), *OBFC1* (rs4387287), *ARHGAP42* (rs633185), *CERS5* (rs7302981), *ATP2B1* (rs2681472), *TBX2* (rs8068318) and *RGL3* (rs167479).

Для исследования вышеуказанных полиморфизмов ООО «Тест-Ген» (город Ульяновск) были разработаны наборы для генотипирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [33]. Процедура генотипирования была выполнена на приборе-амплификаторе CFX96 (фирма производитель прибора Bio-Rad) в лаборатории кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ согласно условий проведения ПЦР, представленных фирмой-разработчиком наборов (количество циклов и температурные режимы циклов). В работе выполнен контроль качества полученных экспериментальных данных (применялись положительные и отрицательные контрольные образцы, использовались «дублирующие» образцы).

Ассоциации изучались в соответствии с четырьмя генетическими моделями – аллельной (ALL), аддитивной (ADD), доминантной (DOM) и рецессивной (REC). Для минимизации вероятности ложноположительных результатов нами использовался пермутационный тест [34]. В качестве статистически значимого уровня был принят уровень $p_{perm} \leq 0,05$ [35]. Вычисления проводились в Java-интегрированном программном ресурсе gPLINK-2.050. Для локусов, показавших значимые ассоциации со стадиями ГБ, был выполнен *in silico* анализ функциональных эффектов [36].

Результаты и их обсуждение. По всем анализируемым полиморфизмам как среди больных 1-2 стадиями так и среди пациентов с 3-ей стадией ГБ распределение генотипов в полной мере соответствует закономерностям Харди-Вайнберга, уровень значимости p_{HWE} у больных ГБ тяжелого течения по всем локусам превышает пороговое значение 0,05 (Табл. 1). Исследование ассоциаций аллелей SNP генов-кандидатов с ГБ различных стадий не выявило достоверных данных (Табл. 2). Статистически достоверных ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с развитием ГБ 1-2-ой стадий заболевания (проводился логистический регрессионный анализ с учетом ковариат) в нашем исследовании не обнаружено (Табл. 3).

Методом логистической регрессии с коррекцией на ковариаты установлена ассоциация двух полиморфизмов – *AC026703.1* (rs1173771,G/A) и *HFE* (rs1799945,C/G), с ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания) (Табл. 4). Полиморфизм rs1173771 (G/A) *AC026703.1* связан с развитием ГБ 3-ей стадии согласно доминантной (DOM) модели – минорный аллельный вариант A этого локуса имеет протективное значение для тяжелого течения заболевания OR_{dom}=0,63 и 95%CI_{dom} 0,41-0,98 (p_{dom}=0,040 p_{perm}=0,048). Полиморфный локус rs1799945 (C/G) *HFE* ассоциирован с риском неблагоприятного течения заболевания согласно рецессивной (REC) модели – минорный генотип данного полиморфизма существенно (более чем в 3 раза) повышает риск развития 3-ей стадии ГБ (OR_{rec} = 3,25 и 95%CI_{rec} 1,25-8,42 (p_{rec}=0,015 p_{perm}=0,017).

Таблица 1

Материалы о распределении генотипов, минорных аллелей GWAS-значимых SNP и их соответствии HWE у больных ГБ различных стадий

Table 1

Materials on the distribution of genotypes, minor alleles of GWAS-significant SNP and their compliance with HWE in patients with HB of various stages

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	Частота редкого (minor) аллеля	Количество генотипов[1]	H_o	H_e	p_{HWE}
Больные ГБ 1-2-ой стадий (n=384)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	44,05%	72/182/116	0,49	0,49	1,000
HFE (rs1799945,C/G)	18,04%	16/104/257	0,28	0,30	0,221
BAG6 (rs805303,G/A)	34,49%	50/158/166	0,42	0,45	0,209
PLCE1 (rs932764,A/G)	50,82%	92/186/86	0,51	0,50	0,753
OBFC1 (rs4387287,C/A)	21,37%	18/114/219	0,33	0,34	0,841
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	28,40%	33/151/198	0,40	0,41	0,615
CERS5 (rs7302981,G/A)	40,38%	57/180/127	0,49	0,48	0,664
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	13,01%	10/76/283	0,21	0,23	0,103
TBX2 (rs8068318,T/C)	27,01%	28/139/194	0,39	0,39	0,689
RGL3 (rs167479,T/G)	50,27%	92/187/90	0,51	0,50	0,836
Больные ГБ 3-ей стадии (n=555)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	41,37%	83/251/170	0,498	0,485	0,582
HFE (rs1799945,C/G)	20,26%	26/166/346	0,309	0,323	0,287
BAG6 (rs805303,G/A)	33,37%	64/221/238	0,423	0,445	0,279
PLCE1 (rs932764,A/G)	51,48%	135/252/120	0,497	0,500	0,929
OBFC1 (rs4387287,C/A)	17,42%	21/128/339	0,262	0,288	0,058
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	26,02%	44/192/302	0,357	0,385	0,093
CERS5 (rs7302981,G/A)	39,32%	79/236/186	0,471	0,477	0,779
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	15,34%	10/138/367	0,268	0,260	0,610
TBX2 (rs8068318,T/C)	26,73%	43/177/272	0,360	0,392	0,084
RGL3 (rs167479,T/G)	50,87%	130/266/121	0,515	0,500	0,539
Группа контроля (n=466)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	45,03%	85/229/129	0,517	0,495	0,388
HFE (rs1799945,C/G)	20,31%	20/146/292	0,319	0,324	0,773
BAG6 (rs805303,G/A)	34,62%	60/193/199	0,427	0,453	0,253
PLCE1 (rs932764,A/G)	52,23%	125/218/105	0,487	0,499	0,636
OBFC1 (rs4387287,C/A)	20,67%	18/138/265	0,328	0,328	1,000
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	26,59%	34/175/248	0,383	0,390	0,719
CERS5 (rs7302981,G/A)	39,02%	69/203/165	0,465	0,476	0,616
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	13,93%	10/104/331	0,234	0,240	0,555
TBX2 (rs8068318,T/C)	24,94%	32/155/252	0,353	0,374	0,251
RGL3 (rs167479,T/G)	51,23%	123/212/112	0,474	0,500	0,298

Примечание: HWE-распределение Харди-Вайнберга, 1 – гомозиготы по минорному аллелю/гетерозиготы/гомозиготы по частому аллелю, H_o и H_e – показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности

Note: HWE-Hardy-Weinberg distribution, 1 – homozygotes by minor allele/heterozygotes/homozygotes by major allele, H_o and H_e – indicators of observed and expected heterozygosity

Таблица 2

Ассоциации редких (minor) аллелей GWAS-значимых SNP с ГБ различных стадий

Table 2

Associations of rare (minor) alleles of GWAS-significant SNP with HT of various stages

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	**OR_{all}**	**95% CI_{all}**		**P_{all}**
		$L95_{all}$	**$U95_{all}$**	
ГБ 1-2-ой стадий				
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	0,96	0,79	1,17	0,692
HFE (rs1799945,C/G)	0,86	0,68	1,10	0,242
BAG6 (rs805303,G/A)	0,99	0,81	1,22	0,955
PLCE1 (rs932764,A/G)	1,13	0,93	1,37	0,221
OBFC1 (rs4387287,C/A)	1,05	0,81	1,34	0,784
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	1,10	0,88	1,36	0,406
CERS5 (rs7302981,G/A)	1,06	0,87	1,30	0,577
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	0,92	0,69	1,23	0,587
TBX2 (rs8068318,T/C)	1,11	0,89	1,39	0,348
RGL3 (rs167479,T/G)	1,06	0,87	1,29	0,546
ГБ 3-ей стадии				
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	0,86	0,72	1,03	0,108
HFE (rs1799945,C/G)	1,00	0,80	1,24	0,980
BAG6 (rs805303,G/A)	0,95	0,78	1,14	0,558
PLCE1 (rs932764,A/G)	1,16	0,97	1,39	0,106
OBFC1 (rs4387287,C/A)	0,81	0,64	1,02	0,078
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	0,97	0,80	1,19	0,776
CERS5 (rs7302981,G/A)	1,01	0,84	1,22	0,893
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	1,12	0,87	1,44	0,385
TBX2 (rs8068318,T/C)	1,10	0,89	1,35	0,380
RGL3 (rs167479,T/G)	1,09	0,91	1,30	0,358

Примечание: OR_{all} – отношение шансов для аллельной модели, 95%OR_{all} – доверительный интервал OR_{all} ($L95_{all}$ и $U95_{all}$ – нижний и верхний его пределы), P_{all} – уровень статистической значимости для аллельной модели.
Note: OR_{all} is the odds ratio for the allele model, 95%OR_{all} is the confidence interval OR_{all} ($L95_{all}$ and $U95_{all}$ are its lower and upper limits), P_{all} is the level of statistical significance for the allele model.

Таблица 3

GWAS-значимый полиморфизм и ГБ 1-2 стадии у жителей Центрального Черноземья России (данные по ассоциациям генотипов)

Table 3

GWAS-significant polymorphism and HT stage 1-2 in the Central Chernozem region of Russia (data on genotype associations)

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	N	Модель 1 (ADD)				Модель 2 (DOM)				Модель 3 (REC)			
		OR_{add}	95%CI_{add}		p_{add}	OR_{dom}	95%CI_{dom}		p_{dom}	OR_{rec}	95%CI_{rec}		p_{rec}
			$L95_{add}$	$U95_{add}$			$L95_{dom}$	$U95_{dom}$			$L95_{rec}$	$U95_{rec}$	
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	813	1,01	0,73	1,39	0,965	0,94	0,58	1,53	0,818	1,10	0,63	1,94	0,732
HFE (rs1799945,C/G)	835	0,83	0,55	1,23	0,352	0,71	0,45	1,12	0,137	2,08	0,60	7,27	0,250
BAG6 (rs805303,G/A)	826	0,89	0,66	1,20	0,450	1,01	0,64	1,57	0,983	0,63	0,35	1,15	0,135
PLCE1 (rs932764,A/G)	812	1,29	0,94	1,78	0,116	1,31	0,78	2,21	0,314	1,51	0,90	2,54	0,118
OBFC1 (rs4387287,C/A)	772	0,81	0,68	1,34	0,432	0,75	0,53	1,43	0,527	0,57	0,14	2,34	0,436
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	839	1,12	0,80	1,58	0,498	1,22	0,79	1,90	0,364	0,98	0,45	2,13	0,954
CERS5 (rs7302981,G/A)	801	1,07	0,77	1,47	0,703	1,27	0,79	2,02	0,324	0,83	0,45	1,54	0,564
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	814	1,09	0,69	1,71	0,723	1,14	0,68	1,90	0,625	0,82	0,18	3,69	0,799
TBX2 (rs8068318,T/C)	800	1,03	0,72	1,49	0,857	1,17	0,74	1,83	0,506	0,65	0,26	1,65	0,363
RGL3 (rs167479,T/G)	816	1,22	0,90	1,66	0,208	1,38	0,84	2,27	0,199	1,23	0,73	2,06	0,438

Примечание: Модель 1 (ADD)-аддитивная, Модель 2 (DOM)-доминантная, Модель 3 (REC)-рецессивная генетические модели, OR... и 95%OR… – показатели отношения шансов и их доверительные интервалы для соответствующих моделей (L95… и U95… – нижний и верхний пределы 95%OR… для соответствующих моделей), $p_{...}$ – уровень значимости для соответствующих моделей.

Note: Model 1 (ADD)-additive, Model 2 (DOM)-dominant, Model 3 (REC)-recessive genetic models, OR... and 95%OR... – indicators of odds ratios and their confidence intervals for the corresponding models (L95... and U95... – lower and upper limits of 95%OR... for the corresponding models), p ... is the level of significance for the corresponding models.

Таблица 4

GWAS-значимый полиморфизм и ГБ 3-ей стадии у жителей Центрального Черноземья России (данные по ассоциациям генотипов)

Table 4

GWAS-significant polymorphism and HT stage 3 in the Central Chernozem region of Russia (data on genotype associations)

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	N	Модель 1 (ADD)				Модель 2 (DOM)				Модель 3 (REC)			
		OR_{add}	95%CI_{add}		p_{add}	OR_{dom}	95%CI_{dom}		p_{dom}	OR_{rec}	95%CI_{rec}		p_{rec}
			$L95_{add}$	$U95_{add}$			$L95_{dom}$	$U95_{dom}$			$L95_{rec}$	$U95_{rec}$	
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	947	0,79	0,59	1,06	0,130	0,63	0,41	0,98	0,040	0,95	0,55	1,64	0,863
HFE (rs1799945,C/G)	996	1,25	0,90	1,75	0,184	1,10	0,74	1,66	0,633	3,25	1,25	8,42	0,015
BAG6 (rs805303,G/A)	975	0,86	0,65	1,14	0,292	0,92	0,62	1,37	0,684	0,65	0,37	1,13	0,124
PLCE1 (rs932764,A/G)	955	1,18	0,88	1,57	0,272	0,99	0,62	1,59	0,979	1,55	0,96	2,49	0,071
OBFC1 (rs4387287,C/A)	909	1,17	0,81	1,69	0,395	1,22	0,79	1,88	0,381	1,19	0,43	3,30	0,733
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	995	1,04	0,77	1,41	0,799	0,94	0,64	1,40	0,774	1,50	0,73	3,07	0,267
CERS5 (rs7302981,G/A)	938	0,91	0,68	1,22	0,537	0,99	0,65	1,51	0,980	0,72	0,42	1,26	0,252
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	960	1,22	0,81	1,84	0,336	1,21	0,76	1,91	0,417	1,83	0,43	7,74	0,409
TBX2 (rs8068318,T/C)	931	1,24	0,89	1,72	0,206	1,15	0,76	1,74	0,502	2,11	0,93	4,77	0,074
RGL3 (rs167479,T/G)	964	1,23	0,94	1,62	0,138	1,47	0,94	2,30	0,089	1,19	0,75	1,88	0,467

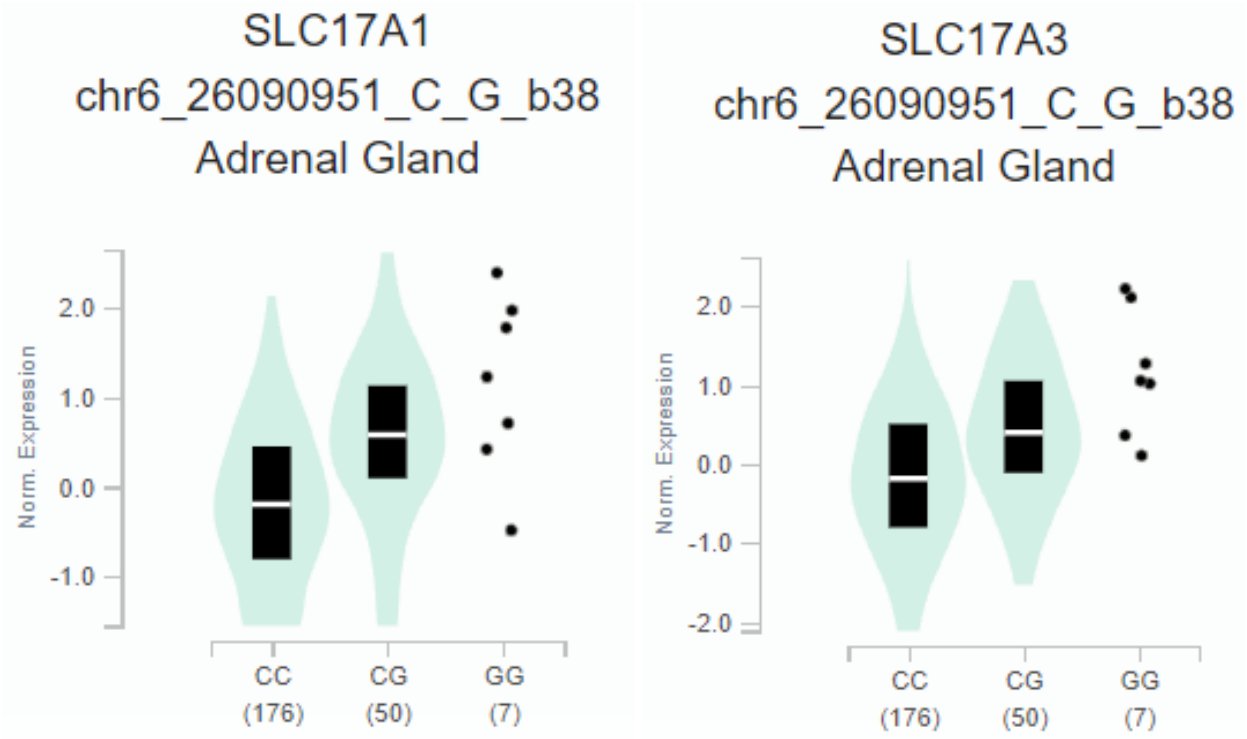
Примечание: Модель 1 (ADD)-аддитивная, Модель 2 (DOM)-доминантная, Модель 3 (REC)-рецессивная генетические модели, OR... и 95%OR… – показатели отношения шансов и их доверительные интервалы для соответствующих моделей (L95… и U95… – нижний и верхний пределы 95%OR… для соответствующих моделей), $p_{...}$ – уровень значимости для соответствующих моделей.

Note: Model 1 (ADD)-additive, Model 2 (DOM)-dominant, Model 3 (REC)-recessive genetic models, OR... and 95%OR... – indicators of odds ratios and their confidence intervals for the corresponding models (L95... and U95... – lower and upper limits of 95%OR... for the corresponding models), p ... is the level of significance for the corresponding models.

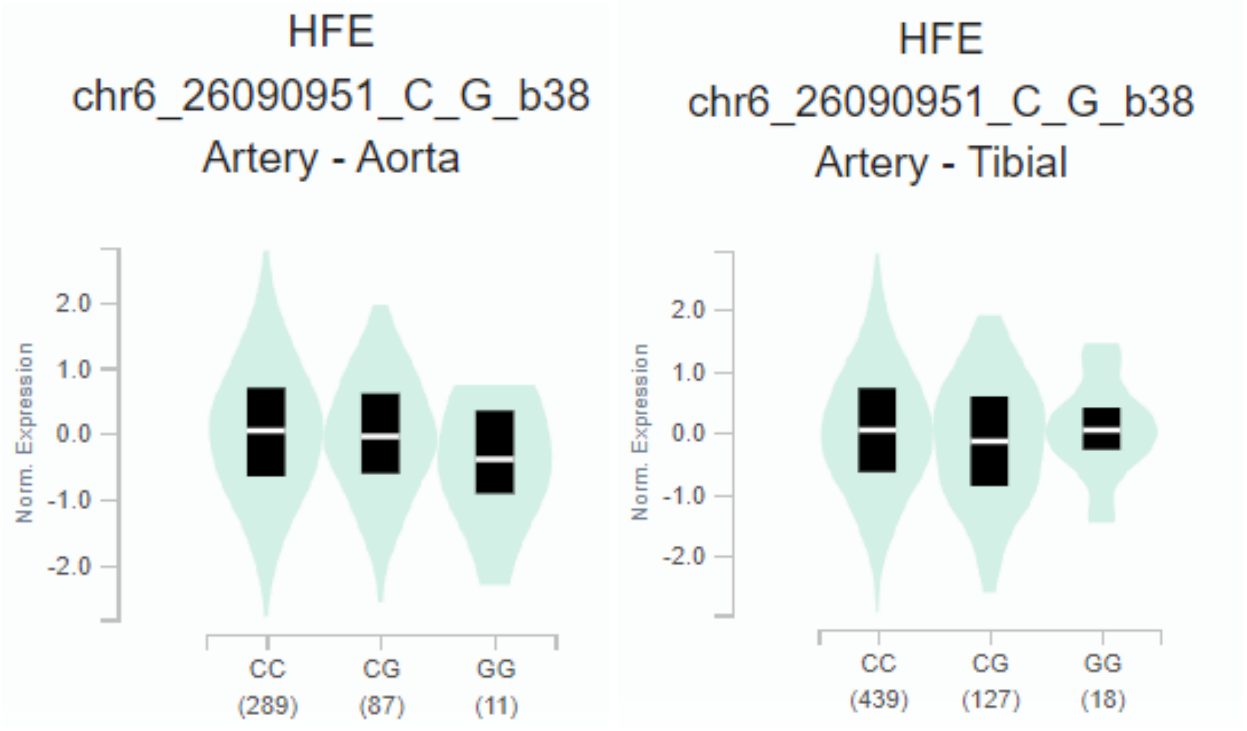
Итак, подводя итог проведенного исследования связи GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов со стадиями заболевания можно отметить значимую роль изучаемых SNP в формировании ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания) и отсутствие их ассоциаций с ГБ 1-2 стадий. Повышает риск формирования 3-ей стадии ГБ генотип GG rs1799945 гена *HFE* (OR=3,25) а протективный эффект в отношении этой стадии заболевания проявляет аллель A в составе генотипов AA и GA rs1173771 гена *AC026703.1* (OR=0,63).

Основываясь на *in silico* материалах, мы обнаружили существенные функциональные эффекты rs1799945 (C/G) *HFE*: данный полиморфизм приводит к аминокислотной замене His63Asp в полипептиде HFE, находится в регионе энхансеров в адипоцитах, энхансеров/промоторов в скелетной мускулатуре женщин. Выраженные регуляторные эффекты обнаружены для двух сильно сцепленных с ним локусов – rs198851 и rs198812, расположенных в регионе генов *HIST1H4C* и *HIST1H2AC* соответственно. Данные полиморфизмы локализуются в регионе открытого хроматина (35 и 1 органов/тканей соответственно), промоторов (24 и 16 органов/тканей соответственно) и энхансеров (1 и 15 органов/тканей соответственно), находятся в участках ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками (8 и 2 соответственно) и факторами транскрипции (3 и 11 соответственно). В целом rs1799945 (C/G) *HFE* и сильно сцепленные с ним 7 локусов могут оказывать регуляторные влияния на 5 рядом расположенных с ними генов (*HIST1H2AC, HFE, HIST1H4C, HIST1H2BC, HIST1H1T*).

Следует отметить существенные eQTL и sQTL эффекты rs1799945 (C/G) *HFE* и сильно сцепленных с ними 4 SNP (eQTL (11 генов): *HIST1H3E, BTN2A3P, RP11-457M11.5, GUSBP2, SLC17A1, HFE, SLC17A3, ZNF322, TRIM38, ALAS2, U91328.19* и sQTL (1 ген): *HFE*) и в том числе в аорте (*HFE*) (Рис.), артериях (*HFE*) (Рис.), сердце (*HIST1H3E*), надпочечниках (*SLC17A1, SLC17A3, GUSBP2*) (Рис.), щитовидной желез (*HFE, TRIM38*), жировой ткани (*HFE, U91328.19, BTN2A3P*), периферической крови (*HIST1H3E, ALAS2, TRIM38*), головном мозге (фронтальная кора (*HIST1H3E*), базальные ганглии (*HIST1H3E*), гипоталамус (*HIST1H3E*)), скелетной мускулатуре (*HIST1H3E*), печени (*SLC17A3*) и др. органах и тканях, имеющих патофизиологическое значение для развития ГБ. Итак, rs1799945 (C/G) *HFE* и сильно сцепленные с ним 7 локусов, согласно полученных нами данных, являются функционально значимыми для 15 генов – *HIST1H2AC, ALAS2, HIST1H4C*, *BTN2A3P, ZNF322, GUSBP2, HFE, U91328.19, HIST1H1T, TRIM38, HIST1H2BC, SLC17A3, HIST1H3E, SLC17A1, RP11-457M11.5,* за счет которых данный полиморфизм может «влиять» на патобиологию ГБ. Ряд из этих генов и, в частности, гены, кодирующие гистоновые белки (*HIST1H4C, HIST1H1T, HIST1H2AC, HIST1H2BC, HIST1H3E),* за счет того, что они входят в состав нуклеосом, и задействованы вследствие этого в формировании структуры хроматина, важны для регуляции процессов транскрипции и репликации [37]. В регуляции транскрипции генов участвует и ген *ZNF322* (кодирует фактор транскрипции семейства цинковых пальцев), который влияя на MAPK сигнальный путь, является одним из «критических» регуляторов множества генов, транскрибируемых в сердце (как в эмбриональный период, так и у взрослого), и за счет этого *ZNF322* является ключевым в развитии сердца и заболеваний сердечно-сосудистой системы и в том числе ГБ [38].



A B



C D

Рис. eQTL эффекты полиморфизма rs1799945 (C/G) *HFE* в надпочечниках (A и B), артериях (аорта (C) и большеберцовая артерия (D)) (http://www.gtexportal.org/)
Fig. eQTL effects of rs1799945(C/G) *HFE* in the adrenal glands (A and B), arteries (aorta (C) and the tibial artery (D)) (http://www.gtexportal.org /)

Важно подчеркнуть, что наши данные о рисковом влиянии генотипа GG rs1799945 гена *HFE* на возникновение ГБ 3-ей стадии (OR=3,25) полностью соответствуют результатам ранее выполненных полногеномных исследований [39-44]. При этом, во всех полногеномных исследованиях с более высокими показателями САД, ДАД, среднего АД, повышенным риском возникновения ГБ, так же, как и в нашей работе (высокий риск ГБ) ассоциирован аллельный вариант G rs1799945 гена *HFE.*

В настоящей работе *in silico* обнаружены значимые эпигенетические эффекты rs1173771 гена *AC026703.1* и сильно сцепленных с ним 10 SNP по отношению к двум рядом расположенным генам (*AC026703.1* и *NPR3*) и связь с экспрессией гена *NPR3* в различных органах и в том числе в надпочечниках. При этом рисковый для ГБ 3-ей стадии аллель G rs1173771 определяет повышенную экспрессию этого гена, а протективный для заболевания аллель A rs1173771 – низкую транскрипционную активность этого гена.

Согласно данных онлайн ресурса GeneCards (https://www.genecards.org/) ген *NPR3* (*natriuretic peptide receptor 3*) кодирует один из трех натрийуретических пептидных рецепторов. Продукт этого гена ответственен за «очистку» циркулирующих и внеклеточных натрийуретических пептидов посредством эндоцитоза соответствующего рецептора. Натрийуретические пептиды участвуют в регуляции объема крови, и в следствие этого оказывают непосредственное влияние на уровень артериального давления как в большом круге кровообращения, так и в малом круге. За счет вышеуказанных эффектов ген *NPR3* может быть вовлечен в формирование ГБ, легочной гипертензии, нарушений сердечной функции. Для данного гена характерно множество вариантов транскриптов, кодирующих различные изоформы (https://www.genecards.org/).

В рамках использованной в нашей работе панели GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов Абрамовой М.Ю. было проведено генетико-эпидемиологическое исследование преэклампсии в популяции Центрального Черноземья России [31]. Выборка для исследования составила 452 женщины с преэклампсией и 498 беременных с физиологическим течением гестации. Включение авторами в анализ GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов было связано с тем, что одним из ключевых симптомов преэклампсии является повышенное АД и поэтому авторы предположили, что генетическими детерминантами этого повышенного АД у беременных с преэклампсией могут быть GWAS-значимые для ГБ полиморфные локусы. В результате данного исследования установлено, что полиморфизм rs1799945 *HFE* был ассоциирован с повышенным риском развития данного осложнения беременности (для генотипа GG OR=2,24). Обращает на себя внимание полное совпадение наших результатов, полученных для ГБ, с материалами, полученными Абрамовой М.Ю. для преэклампсии. Согласно наших данных минорный генотип GG rs1799945 гена *HFE* является фактором риска развития ГБ 3-ей стадии (OR=3,25) у населения Центрального Черноземья России. Обобщая полученные нами данные и результаты работы Абрамовой М.Ю. следует заключить, что у населения Центрального Черноземья России GWAS значимый для ГБ полиморфизм гена *HFE* (rs1799945, C/G) является «достоверным» маркером риска развития гипертензивных состояний (ГБ, преэклампсия) и может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Заключение. В настоящей работе выявлена связь двух GWAS значимых генов-кандидатов *AC026703.1* (rs1173771) и *HFE* (rs1799945) с риском формирования ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания): альтернативный аллель A rs1173771 (G/A) *AC026703.1* имеет протективное значение для тяжелого течения заболевания, а минорный генотип GG rs1799945 (C/G) *HFE* более чем в 3 раза повышает риск развития 3-ей стадии ГБ. Ассоциаций GWAS значимых для ГБ полиморфных локусов с развитием 1-2-ой стадий заболевания не установлено.

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. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-3104. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

2. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786

3. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. The Lancet. 2017;389(10064):37-55. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5

4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. Journal of the American Medical Association. 2013;310(9):959-968. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182

5. Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nature Reviews Cardiology. 2021;18(11):785-802. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8

6. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. Journal of the American Medical Association. 2017;317(2):165-182. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043

7. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. Nature Genetics. 2018;50(10):1412-1425. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x

8. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. Nature Genetics. 2020;52(12):1314-1332. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x

9. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(5):694-705. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.001

10. Chen J, Wang W, Li Z, et al. Heritability and genome-wide association study of blood pressure in Chinese adult twins. Molecular genetics & genomic medicine. 2021;9(11):e1828. DOI: https://doi.org/10.1002/mgg3.1828

11. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. Nature Reviews Cardiology. 2021;18:235-250. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4

12. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. Scientific Reports. 2021;11(1):5224. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4

13. Takahashi Y, Yamazaki K, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel candidate locus at the DLGAP1 gene with susceptibility to resistant hypertension in the Japanese population. Scientific Reports. 2021;11(1):19497. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-98144-z

14. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. Journal of Hypertension. 2015;33(11):2265-2277. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000699

15. Zhang H, Pushkarev B, Zhou J, et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. Medicine. 2021;100(8):e24825. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024825

16. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of

polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014:712169. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/712169

17. 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

18. Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. Scientific Reports. 2017;7:41683. DOI: https://doi.org/10.1038/srep41683

19. Москаленко МИ, Миланова СН, Пономаренко ИВ, и др. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31-39. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2598

20. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(4):306-311. DOI: https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562

21. Alsamman AM, Almabrazi H, Zayed H. Whole-Genome Sequencing of 100 Genomes Identifies a Distinctive Genetic Susceptibility Profile of Qatari Patients with Hypertension. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(5):722. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm12050722

22. Бушуева ОЮ, Барышева ЕМ, Марков АВ, и др. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинская генетика. 2020;19(5):66-68. DOI: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68.

23. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60-65. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

24. Lule SA, Mentzer AJ, Namara B, et al. A genome-wide association and replication study of blood pressure in Ugandan early adolescents. Molecular genetics & genomic medicine. 2019;7(10):e00950. DOI: https://doi.org/10.1002/mgg3.950

25. Kaur H, Crawford DC, Liang J, et al. Replication of European hypertension associations in a case-control study of 9,534 African Americans. PLoS ONE. 2021;16(11):e0259962. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259962

26. Soltész B, Pikó P, Sándor J, et al. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. PLoS ONE. 2020;15(6):e0234547. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547

27. Althwab SA, Ahmed AA, Rasheed Z, et al. ATP2B1 genotypes rs2070759 and rs2681472 polymorphisms and risk of hypertension in Saudi population. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2021;40(11):1075-1089. DOI: https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1973034

28. Jamshidi J, Asnaashari A, Alipoor R, et al. ATP2B1 rs2681472 and STK39 rs35929607 polymorphisms and risk of Hypertension in Iranian Population. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. 2018;32:14. DOI: https://doi.org/10.14196/mjiri.32.14

29. Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):139-149. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

30. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. Placenta. 2022;129:51-61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010

31. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Research. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340

32. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. Andrologia. 2015;47(9):980-986. DOI: https://doi.org/10.1111/and.12367

33. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. BioData Mining. 2014;7:9. DOI: https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9

34. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72

35. Dvornyk V. Integrated in-depth bioinformatic analysis suggests RELCH/KIAA1468, LINC02341, and AKAP11 as candidate genes for ages at menarche and menopause. Research Results in Biomedicine. 2021;7(3):220-231. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2

36. Talbert PB, Henikoff S. Histone variants at a glance. Journal of Cell Science. 2021;134(6):jcs244749. DOI: https://doi.org/10.1242/jcs.244749

37. Li Y, Wang Y, Zhang C, et al. ZNF322, a novel human C2H2 Kruppel-like zinc-finger protein, regulates transcriptional activation in MAPK signaling pathways. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2004;325(4):1383-1392. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.183

38. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. Nature Genetics. 2016;48(10):1162-1170. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3660

39. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Nature Genetics. 2016;48(10):1171-1184. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3667

40. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. Nature Genetics. 2017;49(1):54-64. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3715

41. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-109. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10405

42. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. American Journal of Human Genetics. 2018;102(3):375-400. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015

43. Wain LV, Vaez A, Jansen R, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and the Kidney. Hypertension. 2017;70:e4-e19. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438

44. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nature Genetics. 2016;48(10):1151-1161. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3654

References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-3104. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. Russian. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786

3. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. The Lancet. 2017;389(10064):37-55. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5

4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. Journal of the American Medical Association. 2013;310(9):959-968. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182

5. Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nature Reviews Cardiology. 2021;18(11):785-802. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8

6. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. Journal of the American Medical Association. 2017;317(2):165-182. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043

7. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. Nature Genetics.

2018;50(10):1412-1425. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x

8. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. Nature Genetics. 2020;52(12):1314-1332. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x

9. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(5):694-705. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.001

10. Chen J, Wang W, Li Z, et al. Heritability and genome-wide association study of blood pressure in Chinese adult twins. Molecular genetics & genomic medicine. 2021;9(11):e1828. DOI: https://doi.org/10.1002/mgg3.1828

11. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. Nature Reviews Cardiology. 2021;18:235-250. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4

12. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. Scientific Reports. 2021;11(1):5224. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4

13. Takahashi Y, Yamazaki K, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel candidate locus at the DLGAP1 gene with susceptibility to resistant hypertension in the Japanese population. Scientific Reports. 2021;11(1):19497. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-98144-z

14. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. Journal of Hypertension. 2015;33(11):2265-2277. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000699

15. Zhang H, Pushkarev B, Zhou J, et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. Medicine. 2021;100(8):e24825. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024825

16. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014:712169. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/712169

17. 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

18. Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. Scientific Reports. 2017;7:41683. DOI: https://doi.org/10.1038/srep41683

19. Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. Kardiologiia. 2019;59(7S):31-39. Russian. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2598

20. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(4):306-311. DOI: https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562

21. Alsamman AM, Almabrazi H, Zayed H. Whole-Genome Sequencing of 100 Genomes Identifies a Distinctive Genetic Susceptibility Profile of Qatari Patients with Hypertension. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(5):722. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm12050722

22. Bushueva OYu, Barysheva EM, Markov AV, et al. Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases. Medical Genetics. 2020;19(5):66-68. Russian. DOI: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68

23. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(1):60-65. Russian. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

24. Lule SA, Mentzer AJ, Namara B, et al. A genome-wide association and replication study of blood pressure in Ugandan early adolescents. Molecular genetics & genomic medicine. 2019;7(10):e00950. DOI: https://doi.org/10.1002/mgg3.950

25. Kaur H, Crawford DC, Liang J, et al. Replication of European hypertension associations in a case-control study of 9,534 African Americans. PLoS ONE. 2021;16(11):e0259962. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259962

26. Soltész B, Pikó P, Sándor J, et al. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. PLoS ONE. 2020;15(6):e0234547. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547

27. Althwab SA, Ahmed AA, Rasheed Z, et al. ATP2B1 genotypes rs2070759 and rs2681472 polymorphisms and risk of hypertension in Saudi population. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2021;40(11):1075-1089. DOI: https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1973034

28. Jamshidi J, Asnaashari A, Alipoor R, et al. ATP2B1 rs2681472 and STK39 rs35929607 polymorphisms and risk of Hypertension in Iranian Population. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. 2018;32:14. DOI: https://doi.org/10.14196/mjiri.32.14

29. Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):139-149. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

30. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. Placenta. 2022;129:51-61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010

31. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Research. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340

32. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. Andrologia. 2015;47(9):980-986. DOI: https://doi.org/10.1111/and.12367

33. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. BioData Mining. 2014;7:9. DOI: https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9

34. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. 2019;4:66-72. Russian. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72

35. Dvornyk V. Integrated in-depth bioinformatic analysis suggests RELCH/KIAA1468, LINC02341, and AKAP11 as candidate genes for ages at menarche and menopause. Research Results in Biomedicine. 2021;7(3):220-231. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2

36. Talbert PB, Henikoff S. Histone variants at a glance. Journal of Cell Science. 2021;134(6):jcs244749. DOI: https://doi.org/10.1242/jcs.244749

37. Li Y, Wang Y, Zhang C, et al. ZNF322, a novel human C2H2 Kruppel-like zinc-finger protein, regulates transcriptional activation in MAPK signaling pathways. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2004;325(4):1383-1392. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.183

38. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. Nature Genetics. 2016;48(10):1162-1170. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3660

39. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Nature Genetics. 2016;48(10):1171-1184. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3667

40. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. Nature Genetics. 2017;49(1):54-64. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3715

41. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-109. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10405

42. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. American Journal of Human Genetics. 2018;102(3):375-400. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015

43. Wain LV, Vaez A, Jansen R, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and the Kidney. Hypertension. 2017;70:e4-e19. DOI:

https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438

44. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nature Genetics. 2016;48(10):1151-1161. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3654

Статья поступила в редакцию 14 июля 2022 г.
Поступила после доработки 19 сентября 2022 г.
Принята к печати 4 октября 2022 г.

Received 14 July 2022
Revised 19 September 2022
Accepted 4 October 2022

Информация об авторе
Татьяна Анатольевна Иванова, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ivanova_ta@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8492-3325.

Information about the author
Tatyana A. Ivanova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ivanova_ta@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8492-3325.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-3 **УДК 575.113:616-006.6**

Роль молекулярно-генетических изменений структуры гена *CDH1* в развитии рака желудка у пациентов из Республики Башкортостан

А.Х. Нургалиева[1], Л.Ф. Галлямова[1], Р.Р. Валиев[1], С.Г. Петрова[1], М.А. Джаубермезов[1,2], Д.С. Прокофьева[1], Н.В. Екомасова[1,2], Р.Р. Рахимов[3], Д.Д. Сакаева[4], Ш.М. Хуснутдинов[3,4], Э.К. Хуснутдинова[1,2,4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»,
ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук,
пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
[3] Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер,
пр-т Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация
Автор для переписки: А.Х. Нургалиева (alfiyakh83@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Рак желудка (РЖ) является одним из тяжелейших заболеваний, занимающего лидирующие позиции среди причин смерти от злокачественных новообразований в мире. В Республике Башкортостан (РБ) также зарегистрированы высокие показатели заболеваемости и смертности по злокачественным новообразованиям желудка. К одному из основных генов, обуславливающих высокий риск предрасположенности к данной патологии, относится ген *CDH1*. **Цель исследования:** Поиск изменений последовательности нуклеотидов в гене *CDH1* у больных раком желудка из Республики Башкортостан. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров, проживающих в РБ. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию проводили с использованием специфичных праймеров, фланкирующих изучаемый экзон. Исследование экзонов на наличие изменений нуклеотидной последовательности проводили методами SSCP и HRM. Для верификации молекулярно-генетических изменений использовали метод секвенирования по Сэнгеру. **Результаты:** В 11-ом экзоне гена *CDH1* выявлен генетический вариант rs35741240 (c.1680G>C, p.Thr560=). Среди больных выявлено 4 пациента – носителя аллеля С в гетерозиготном состоянии (1,33%), частота встречаемости генотипа GC среди здоровых лиц составила 0,67% (2 человека).

В 12-ом экзоне гена *CDH1* также обнаружен редкий полиморфный локус rs33969373 (c.1896C>T, p.His571=). Вариант выявлен также в гетерозиготном состоянии, частота генотипа CT в группе больных составила 1,00% (3 человека), среди контроля – 0,33% (1 человек). В 14 экзоне гена *CDH1* выявлен синонимичный полиморфный локус rs33964119 (c.2253C>T, p.Asn751=). Показано, что данный вариант в гетерозиготном состоянии встречается у 24 пациентов (8,00%), а среди здоровых лиц частота генотипа CT составила 5,33% (16 человек). Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов выявленных локусов между группами больных и контроля не выявлено (p>0,05). **Заключение:** Нами обнаружены ранее известные синонимичные изменения нуклеотидной последовательности в экзонах 11, 12 и 14 гена *CDH1* (rs35741240, rs33969373, rs33964119, соответственно). Ни одно из выявленных изменений не является патогенным.
Ключевые слова: рак желудка; ген *CDH1*; генетический вариант; поиск изменений нуклеотидной последовательности; секвенирование

Для цитирования: Нургалиева АХ, Галлямова ЛФ, Валиев РР, и др. Роль молекулярно-генетических изменений структуры гена *CDH1* в развитии рака желудка у пациентов из Республики Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1): 39-52. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-3

The role of molecular genetic changes in the structure of the *CDH1* gene in the development of gastric cancer in patients from the Republic of Bashkortostan

Alfiya Kh. Nurgalieva[1], Liliya F. Gallyamova[1], Ruslan R. Valiev[1], Sabina G. Petrova[1], Murat A. Dzhaubermezov[1,2], Darya S. Prokofieva[1], Natalia V. Ekomasova[1,2], Radmir R. Rakhimov[3], Dina D. Sakaeva[4], Shamil M. Khusnutdinov[3,4], Elza K. Khusnutdinova[1,2,4]

[1] Ufa University of Science and Technology,
32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia
[2] Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
[3] Republican Clinical Oncology Dispensary,
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
[4] Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia
Corresponding author: Alfiya Kh. Nurgalieva (alfiyakh83@gmail.com)

Abstract
Background: Gastric cancer (GC) is one of the most serious diseases, occupying a leading position among the causes of death from malignant neoplasms in the world. The Republic of Bashkortostan (RB) also has high rates of morbidity and mortality due to malignant neoplasms of the stomach. One of the main genes that determine a high risk of predisposition to this pathology is the *CDH1* gene.

The aim of the study: Search for changes in the nucleotide sequence in the *CDH1* gene in patients with gastric cancer from the Republic of Bashkortostan. **Materials and methods:** The material for the study was DNA samples of gastric cancer patients and healthy donors living in the RB. Genomic DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes by phenol-chloroform extraction. Amplification was performed using specific primers flanking the studied exon. The study of exons for the presence of changes in the nucleotide sequence was carried out using the SSCP and HRM methods. To verify molecular genetic changes, the Sanger sequencing method was used. **Results:** The genetic variant rs35741240 (c.1680G>C, p.Thr560=) was found in the 11th exon of the CDH1 gene. Four patients (1.33%) were found to be heterozygous C allele carriers among patients; the incidence of GC genotype among healthy individuals was 0.67% (2 patients). A rare polymorphic locus rs33969373 (c.1896C>T, p.His571=) was also found in the 12th exon of the *CDH1* gene. The variant was also detected in the heterozygous state, the frequency of the CT genotype in the group of patients was 1.00% (3 patients), among the control – 0.33% (1 patients). In exon 14 of the *CDH1* gene, a synonymous polymorphic locus rs33964119 (c.2253C>T, p.Asn751=) was found. It was shown that this variant in the heterozygous state occurs in 24 patients (8.00%), and among healthy individuals the frequency of the CT genotype was 5.33% (16 patients). Pairwise comparison of the frequencies of alleles and genotypes of the identified loci between the groups of patients and controls revealed no statistically significant differences ($p>0.05$). **Conclusion:** As a result of the study, we found previously known changes in the nucleotide sequence in exons 11, 12 and 14 of the *CDH1* gene (rs35741240, rs33969373 and rs33964119). None of the identified changes is pathogenic.
Keywords: gastric cancer; *CDH1* gene; genetic variant; search for changes in nucleotide sequence; sequencing

For citation: Nurgalieva AKh, Gallyamova LF, Valiev RR, et al. The role of molecular genetic changes in the structure of the *CDH1* gene in the development of gastric cancer in patients from the Republic of Bashkortostan. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):39-52. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-3

Введение. Злокачественные новообразования – это одна из опаснейшей угроз для здоровья и жизни людей во всем мире. Поиск причин возникновения рака, новых способов его профилактики, ранней диагностики и терапии является приоритетной задачей для современного общества.

Рак желудка (РЖ) – тяжелое онкологическое заболевание. Распространенность злокачественных новообразований желудка в России в 2020 г. составила 94,8 случаев на 100000 населения. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза «рак желудка» составила 44,5% и заняла 3 место в структуре онкозаболеваний. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в Республике Башкортостан (РБ) также регистрируются высокие показатели по заболеваемости и смертности от РЖ [1]. Пятилетняя выживаемость для пациентов с РЖ при диагностировании заболевания на 3-4 стадиях составляет не более 50% [2].

Известны ряд генов, таких как *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PT53*, наследуемые патогенные варианты которых с высокой долью вероятности (1-70%) могут приводить к развитию опухолей желудка у их носителей. При этом показано, что именно мутации в гене *CDH1* ассоциированы с самым высоким риском развития собственно наследственного диффузного рака желудка (HDGC), характеризующегося развитием диффузного перстневидно-клеточного рака желудка в раннем возрасте [3, 4]. Ген *CDH1* кодирует Е-кадгерин, трансмембранный гликопротеин типа I, обеспечивающий межклеточную адгезию в эпителиальных тканях млекопитающих. Патогенные варианты гена Е-кадгерин часто способствует нарушению

межклеточной адгезии, увеличению миграционного и инвазивного потенциала эпителиальных клеток, наблюдаемых при характерных опухолях желудка [5].

Впервые мутации в гене *CDH1* были выявлены в соматических клетках при РЖ диффузного типа, но при этом не были обнаружены при опухолях желудка интестинального типа. Показано, что мутации зародышевой линии *CDH1* присутствуют у 25% пациентов с HDGC и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Соматические мутации *CDH1* могут быть у 50% пациентов со спорадической диффузной карциномой желудка (SDGC), а эпигенетическая инактивация гена *CDH1* обнаруживается при разных типах опухолей [6-9].

В России 2020 году опубликованы результаты исследования таргетного секвенирования ряда генов в образцах ДНК опухоли желудка. Ученые установили положительную взаимосвязь соматических мутаций гена *CDH1* с отдаленными метастазами и перстневидно-клеточным РЖ. Кроме того, была описана связь патогенных вариантов данного гена с диффузным типом опухоли желудка [10].

Однако среди различных типов опухолей РЖ выявлены противоречивые результаты. Данные, полученные учеными из Кореи, показывают, что отсутствует достоверная связь между герминальной мутацией p.V832M гена *CDH1* и гистологическим типом новообразования желудка [11]. Исследование, проведенное в Испании, показало значимую ассоциацию высокого уровня экспрессии гена *CDH1* и интестинального типа РЖ [12].

Рак желудка, как и другие онкологические заболевания, характеризуется популяционно-генетической гетерогенностью. Для понимания вклада гена *CDH1* в формировании наследственной предрасположенности к раку желудка важным и актуальным представляется анализ нуклеотидной структуры данного гена в выборках различных этнических групп. Выявление специфических герминальных генетических вариантов позволит понять важность использования их для превентивной диагностики РЖ.

Цель исследования. Поиск изменений последовательности нуклеотидов гена *CDH1* у пациентов с раком желудка из Республики Башкортостан.

Материал и методы исследования. В качестве материала для исследования использованы образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров в возрасте от 30 до 80 лет, жителей РБ. Выборка больных состояла из 300 человек с установленным клинически диагнозом «рак желудка», находящихся на лечении в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» г. Уфа. Диагноз поставлен на основании данных клинического и гистологического обследования. Распределение согласно этнической принадлежности среди пациентов с РЖ было следующим: 130 русских, 141 татар, 29 башкир. Контрольная группа состояла из 300 респондентов без признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, соответствующие по распределению этнической принадлежности (143 русских, 129 татар, 28 башкир) группе больных. Распределение респондентов по полу было следующим: среди больных – 163 мужчины и 137 женщин, среди контроля – 150 мужчин и 150 женщин. В зависимости от гистологического описания, степени дифференцировки опухоли, пациенты с РЖ были разделены по подгруппам: высоко- и умереннодифференцированный РЖ (137 пациентов), низкодифференцированный и недифференцированный РЖ (163 пациента).

Испытуемые заполнили анкеты, включающие данные об этнической принадлежности, год рождения, статус курения, тип питания, наличие у близких родственников отягощенности по РЖ или другим онкологическим заболеваниям.

ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции, полимеразная цепная реакция синтеза ДНК проводилась на приборе «GeneAmp PCR System 2720»

(«Applied Biosystems», США). Каждый экзон амплифицировали с помощью специфичных праймеров, описанных ранее Valente A.L. с соавт [13]. Скрининг на наличие изменений последовательности нуклеотидов в гене *CDH1* в исследуемых образцах проводили методами SSCP-анализа (SSCP – single strand conformation polymorphism) и HRM-анализа (High resolution melting analysis) на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (США) с использованием красителя Eva Green (Biotium Inc, Hayward, CA). Верификацию выявленных изменений подвижности однонитевой ДНК и/или температуры плавления выполняли с помощью секвенирования по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer 3500 Applied Biosystems (США). Полученные хроматограммы анализировали с использованием программного обеспечения SnapGene Viewer.

Анализ частоты встречаемости генетических вариантов в контрольной группе проводили методом аллель-специфичной ПЦР. Список исследованных локусов и последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров представлены в таблице 1 (Табл. 1). ПЦР-продукты разделяли с помощью электрофореза в 7% полиакриламидном геле.

Таблица 1

Последовательности праймеров для аллель-специфичной ПЦР исследованных генетических вариантов

Table 1

Primer sequences for allele-specific PCR of the studied genetic variants

Генетический вариант	Последовательность праймера
rs35741240	**F1:5'**GCACGTGAAGAACAGCACG**3'**
	F2:5'GCACGTGAAGAACAGCACC**3'**
	R:5'GAACTAGCTAGGAGGTCGAG**3'**
rs33969373	**F1:5'**CACAGCAGAACTAACACACG**3'**
	F2:5'CACAGCAGAACTAACACATG**3'**
	R:5'GAAGGGAAGCATGGCAGTTGG**3'**
rs33964119	**F1:5'**GATGACACCCGGGACAACG**3'**
	F2:5'GATGACACCCGGGACAATG**3'**
	R:5'CTTACTAATCATTGCTTCTTCC**3'**

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием MS Office Excel. При сравнении частот аллелей и генотипов между разными группами применяли критерий $\chi 2$ для таблиц сопряженности 2 × 2 с поправкой Йейтса.

Результаты и их обсуждение. Ген *CDH1* является основным геном-кандидатом РЖ. Изучение генетических вариантов данного гена в различных популяциях является актуальной задачей. Проведенный нами поиск различий нуклеотидной последовательности в данном гене выявил у больных РЖ и здоровых индивидов из Республики Башкортостан варианты в 11-ом, 12-ом и 14-ом экзонах.

HRM-анализ образцов ДНК больных РЖ 11-го и 12-го экзонов гена *CDH1* выявил по 4 и 3 образца, соответственно, с различиями в температуре плавления, в 14-ом экзоне изменения были найдены у 25 пациентов. Плавление и SSCP-анализ образцов в остальных экзонах не показало каких-либо видимых отличий в уровнях флуоресценции и/или изменении подвижности однонитевой ДНК. Последующий анализ секвенирования по Сэнгеру образцов с измененным профилем плавления в 11-ом, 12-ом и 14-ом экзонах гена исследованного гена подтвердил наличие изменений в нуклеотидной последовательности описываемых кодирующих областей.

При исследовании экзона 11 гена *CDH1* у четырех пациентов обнаружен редкий синонимичный полиморфный локус rs35741240 (c.1680G>C; p.Thr560=) (Рис. 1).

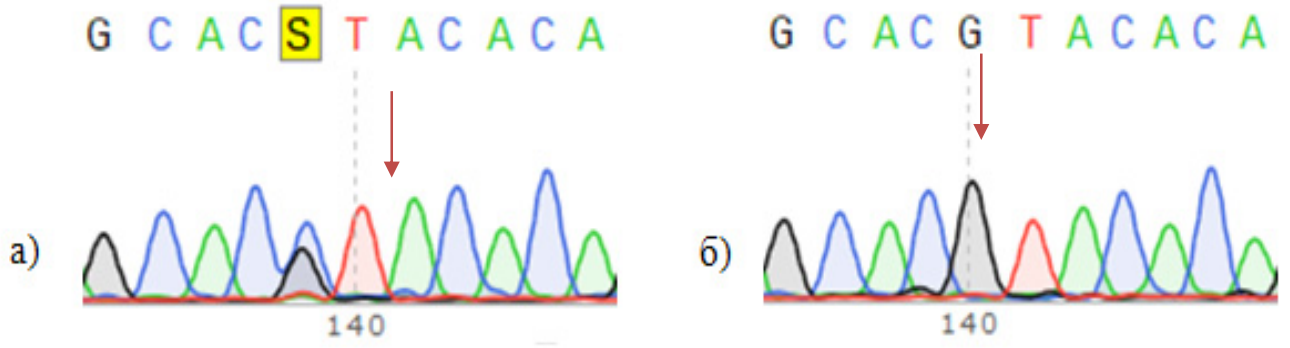


Рис. 1. Фрагмент хроматограммы экзона 11 гена *CDH1*: а) образец с генотипом GC; б) образец с генотипом GG.
Fig. 1. Fragment of chromatogram of exon 11of the *CDH1* gene: a) a sample with genotype GC; b) a sample with genotype GG.

Среди больных РЖ носителями аллеля С в гетерозиготном состоянии варианта c.1680G>C являлись 4 человека С (1,33%), два их них русской этнической принадлежности и два татарской. По данным гистологического исследования два пациента характеризовались перстневидноклеточным РЖ, один – низкодифференцированной аденокарциномой и еще один – умереннодифференцированным плоскоклеточным раком. Данный полиморфный локус ранее был описан рядом исследователей. В 2017 году опубликованы результаты работы, проведенной учеными из Новой Зеландии, которые провели анализ нуклеотидной последовательности гена *CDH1* у 94 пациентов с РЖ и 200 здоровых доноров из числа населения Маори, выявили полиморфный локус rs35741240. Два представителя контрольной группы являлись носителями гетерозиготного по данному изменению генотипа GC, при этом носителей альтернативного аллеля С среди больных РЖ выявлено не было [14]. Bustos-Carpinteyro A.R. с коллегами в 2019 году при поиске соматических мутаций в гене *CDH1* у пациентов с диффузным и смешанным спорадическим РЖ из Мексики обнаружили и подтвердили 13 соматических генетических вариантов. Среди прочих изменений авторы выявили у пациента с диффузным РЖ полиморфный локус rs35741240, также отметив, что он не является патогенным, поскольку не приводит к замене кодируемой аминокислоты [15].

Нами было также проведено генотипирование выявленного изменения в группе здоровых доноров и выявлены 2 человека (0,67%) с генотипом GC полиморфного локуса rs35741240.

При исследовании нуклеотидной последовательности 12-го экзона гена *CDH1* также обнаружен редко встречающийся ранее известный синонимичный полиморфный локус rs33969373 (c.1896C>T; p.His571=) (Рис. 2).

Частота гетерозиготного генотипа CT полиморфного локуса rs33969373 в группе больных составила 1,00%, встретившись у 3 человек: одного русского и двух татар. Гистологическое исследование показало у двух больных умеренно дифференцированный рак желудка, у одного – низкодифференцированную аденокарциному.

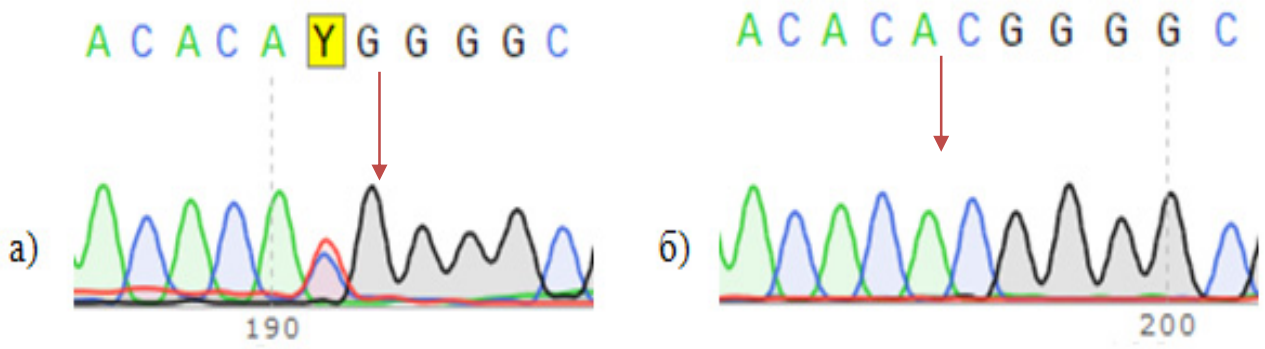


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы экзона 12 гена *CDH1*: а) образец с генотипом CT; б) образец с генотипом CC.
Fig. 2. Chromatogram fragment of exon 12 of the CDH1 gene: a) a sample with genotype CT; b) a sample with genotype CC.

В работе 2010 года у больных с наследственным диффузным РЖ из Польши описаны несколько «молчащих» мутаций, среди которых у 56 индивидов выявлен часто встречающийся генетический вариант c.2076T>C и у двух человек – редкие полиморфные локусы, c.2253C>T, c.1896C>T, c.2634C>T [16]. Описание данного локуса также имеется в упомянутой ранее работе Hakkaart C., где показано, что rs33969373 встречается у одного пациента с РЖ у двух здоровых доноров Новой Зеландии [14]. Ученые из Бразилии в 2019 году опубликовали данные о наличии данной однонуклеотидной замены c.1896 C>T у больных РЖ, классифицируя ее как полиморфный вариант. В данной работе среди зародышевых изменений гена *CDH1* у пациентов с РЖ также не было обнаружено патогенных вариантов [17].

Анализ оценки частоты встречаемости данного локуса среди индивидов контрольной группы нашего исследования выявил 1 человека с гетерозиготным по локусу rs33969373 генотипом CT (0,33%).

В 14 экзоне гена *CDH1* у 24 пациентов нами был выявлен синонимичный полиморфный локус rs33964119 (c.2253C>T; p.Asn751=) (Рис. 3).

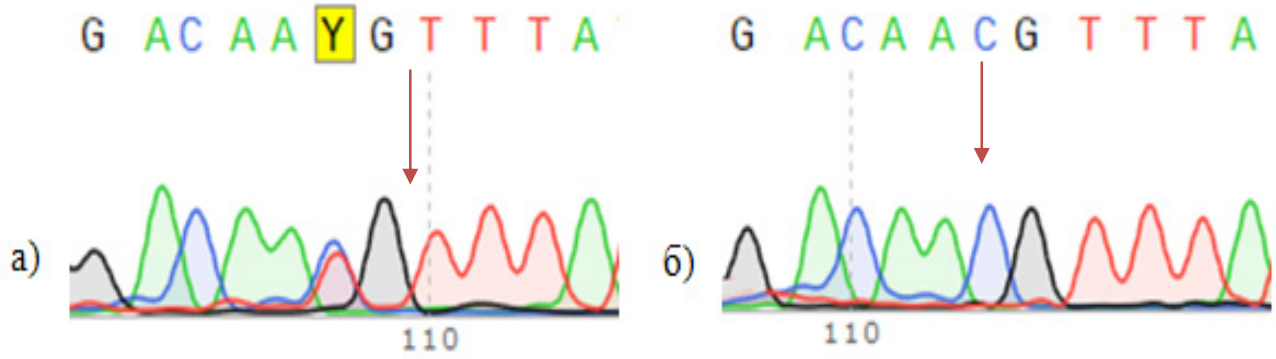


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы экзона 14 гена *CDH1*: а) образец с генотипом CT; б) образец с генотипом CC.
Fig. 1. Chromatogram fragment of exon 14 of the CDH1 gene: a) a sample with genotype CT; b) a sample with genotype CC.

Данный вариант встречается у 24 пациентов (8,00%) – девять представителей русской этнической принадлежности, десять татар, пять башкир. Согласно гистологическому анализу двенадцать пациентов имели низкодифференцированную аденокарци-

ному, четыре – умеренно дифференцированную, два – высокодифференцированную аденокарциному, у двух человек диагностирован перстневидно-клеточный РЖ, также были выявлены больные с недифференцированным аденогенным РЖ, плоскоклеточным РЖ, нейроэндокринной опухолью желудка, тубуло-папиллярной аденомой с переходом в рак в поверхностных отделах.

Ранее полиморфный локус rs33964119 (c.2253C>T) был описан исследователями из Тайваня, которые при анализе гена *CDH1* у населения острова со спорадическим диффузным и интестинальным типами РЖ выявили ряд генетических вариантов с отсутствием значимого функционального эффекта, среди которых был 2253C>T [18]. Позже гетерозиготный генотип CT по данному локусу был выявлен в Мексике у трех больных (15%) с диффузным типом РЖ и у одного больного со спорадическим типом болезни. Исследователи также отмечают, что несмотря на локализацию варианта rs33964119 в кодирующей области, синонимичный характер замены не предполагает патогенного эффекта [15]. В 2019 году опубликованы данные об обнаружении однонуклеотидной замены c.2253C>T у четырех пациентов с диффузным типом ых РЖ из Чили, где регистрируются одни из самых высоких в мире показатели по заболеваемости и смертности от данной онкопатологии [19].

Проведенная оценка частот встречаемости замены rs33964119 (c.2253 C>T) гена *CDH1* с помощью аллель-специфичной ПЦР в группе здоровых доноров показала, что данный вариант встречается у 16 человек (5,33%).

По всем трем выявленным полиморфным локусам rs35741240, rs33969373, rs33964119 гена *CDH1* нами было проведено сравнение распределения частот аллелей и генотипов между выборками пациентов с РЖ и контроля (Табл. 2). В результате не было выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами (p>0,05).

Таблица 2 (начало)

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs35741240, rs33969373, rs33964119 гена *CDH1* у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов

Beginning of Table 2

Frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci rs35741240, rs33969373, rs33964119 of the *CDH1* gene in patients with gastric cancer and healthy individuals

	Генотип, аллель		Больные РЖ	Контроль
rs35741240	G/G	n_i	296	298
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	98,67±0,66 (96,62-99,64)	99,33±0,47 (97,61-99,92)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
	G/C	n_i	4	2
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	1,33±0,66 (0,36-3,38)	0,67±0,47 (0,08-2,39)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
	C/C	n_i	0	0
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0	0
		χ^2 (p)	-	
	G	n_i	596	598
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	99,33±0,33 (98,3-99,82)	99,67±0,23 (98,8-99,96)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
	C	n_i	4	2
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0,67±0,33 (0,18-1,7)	0,33±0,23 (0,04-1,2)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
rs33969373	C/C	n_i	297	299
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	99,00±0,57 (97,11-99,79)	99,67±0,33 (98,16-99,99)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	
	C/T	n_i	3	1
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	1,00±0,57 (0,21-2,89)	0,33±0,33 (0,01-1,84)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	

Таблица 2 (окончание)

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs35741240, rs33969373, rs33964119 гена *CDH1* у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов

End of Table 2

Frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci rs35741240, rs33969373, rs33964119 of the *CDH1* gene in patients with gastric cancer and healthy individuals

	Генотип, аллель		Больные РЖ	Контроль
	T/T	n_i	0	0
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0	0
		χ^2 (p)	-	
	C	n_i	597	599
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	99,50±0,29 (98,55-99,9)	99,83± 0,17 (99,07-100)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	
	T	n_i	3	1
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0,50±0,29 (0,1- 1,45)	0,17±0,17 (0-0,93)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	
rs33964119	C/C	n_i	276	284
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	92,00±1,57 (88,33-94,81)	94,67± 1,3 (91,48-96,92)
		χ^2 (p)	1,31 (0,25)	
	C/T	n_i	24	16
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	8,00±1,57 (5,19-11,67)	5,33±1,3 (3,08- 8,52)
		χ^2 (p)	1,31 (0,25)	
	T/T	n_i	0	0
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0	0
		χ^2 (p)	-	
	C	n_i	576	584
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	96,00±0,8 (94,11-97,42)	97,33± 0,66 (95,71-98,47)
		χ^2 (p)	1,27 (0,26)	
	T	n_i	24	16
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	4,00±0,8 (2,58- 5,89)	2,67±0,66 (1,53-4,29)
		χ^2 (p)	1,27 (0,26)	

Заключение. Данное исследование было направлено на поиск изменений нуклеотидной структуры гена *CDH1* с целью выявления функционально-значимых генетических маркеров, ассоциированных с раком желудка у жителей Республики Башкортостан. Выявлены три полиморфных локуса rs35741240 в экзоне 11, rs33969373 в экзоне 12 и rs33964119 в экзоне 14. Все обнаруженные нами генетические варианты являются доброкачественными, не приводящими к изменению аминокислоты в последовательности кодируемого белка, и ранее были установлены у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов из других стран. Данные однонуклеотидные варианты, вероятно, не играют ключевую роль в развитии заболевания у исследованных индивидов.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при поддержке «Государственное задание Министерства науки и высшего образования РФ №075-03-2021-193/5».

Financial support

The study was supported by the State Task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-03-2021-193/5.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГБНУ обособленного структурного подразделения Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Все пациенты и здоровые доноры подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics

The study was approved by the Bioethics Committee of the FGBNU, a separate structural subdivision of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. All patients and healthy donors signed an informed voluntary consent to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting medical research involving a human as a subject".

Список литературы

1. Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО, редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.

2. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. Cancer and Metastasis Reviews. 2020;39(4):1179-1203. DOI: https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3

3. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, et al. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks. Translational Gastroenterology and Hepatology. 2019;4:55. DOI: https://doi.org/10.21037/tgh.2019.07.02

4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M., et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(11):4012. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21114012

5. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. European Journal of Medical Genetics. 2022;65(1):104401. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104401

6. Luo W, Fedda F, Lynch P, et al. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome: molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:1421. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01421

7. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. The Lancet Oncology. 2020;21(8):e386-e397. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9

8. Kordi-Tamandani DM, Moazeni-Roodi AK, Rigi-Ladiz MA, et al. Promoter hypermethylation and expression profile of MGMT and CDH1 genes in oral cavity cancer. Archives of Oral Biology. 2010;55(10):809-814. DOI: https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.06.017

9. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, et al. Diagnostic impact of promoter methylation and E-cadherin gene and protein expression levels in laryngeal carcinoma. Wspolczesna Onkologia. 2013;17(3):263-271. DOI: https://doi.org/10.5114/wo.2013.35284

10. Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, et al. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing. Scientific Reports. 2020;10:504. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-57544-3

11. Shin S, Kim Y, Lee JK, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Unselected Korean Gastric Cancer Patients with a Germline CDH1 V832M Mutation. Journal of Cancer. 2020;11(1):208-212. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.36513

12. Ibarrola-Villava M, Llorca-Cardeñosa MJ, Tarazona N, et al. Deregulation of ARID1A, CDH1, cMET and PIK3CA and target-related microRNA expression in gastric cancer. Oncotarget. 2015;6(29):26935-26945. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.4775

13. Valente AL, Rummel S, Shriver CD, et al. Sequence-based detection of mutations in cadherin 1 to determine the prevalence of germline mutations in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. Hereditary Cancer in Clinical Practice. 2014;12(1):17. DOI: https://doi.org/10.1186/1897-4287-12-17

14. Hakkaart C. Genetic Predisposition to Gastric Cancer: CDH1 and Beyond. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy at the Centre for Translational Cancer Research. Dunedin: University of Otago; 2018.

15. Bustos-Carpinteyro AR, Delgado-Figueroa N, Santiago-Luna E, et al. Association between the CDH1 -472delA and -160C>A polymorphisms and diffuse and intestinal gastric cancer in a Mexican population. Genetics and Molecular Research. 2016;15(3):gmr.15038715. DOI: http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038715

16. Jakubowska A, Lawniczak M, Wojnarska B, et al. CDH1 gene mutations do not contribute in hereditary diffuse gastric cancer in Poland. Familial Cancer. 2010;9(4):605-608. DOI: https://doi.org/10.1007/s10689-010-9381-2

17. Guindalini RSC, Cormedi MCV, Maistro S, et al. Frequency of CDH1 germline variants and contribution of dietary habits in early age onset gastric cancer patients in Brazil. Gastric Cancer. 2019;22(5):920-931. DOI: https://doi.org/10.1007/s10120-019-00945-9

18. Chu CM, Chen CJ, Chan DC, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer: a case-control study based on direct sequencing analysis. World Journal of Surgical Oncology. 2014;12:80. DOI: https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-80

19. Norero E, Alarcon MA, Hakkaart C, et al. Identification of c.1531C>T Pathogenic Variant in the CDH1 Gene as a Novel Germline Mutation of Hereditary Diffuse Gastric Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(20):4980-4990. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms20204980

References

1. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Branch of the Federal State Budgetary Institution "Scientific and Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2022. Russian.

2. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. Cancer and Metastasis Reviews. 2020;39(4):1179-1203. DOI: https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3

3. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, et al. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks. Translational Gastroenterology and Hepatology. 2019;4:55. DOI: https://doi.org/10.21037/tgh.2019.07.02

4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M., et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(11):4012. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21114012

5. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. European Journal of Medical Genetics. 2022;65(1):104401. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104401

6. Luo W, Fedda F, Lynch P, et al. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome: molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:1421. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01421

7. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. The Lancet Oncology. 2020;21(8):e386-e397. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9

8. Kordi-Tamandani DM, Moazeni-Roodi AK, Rigi-Ladiz MA, et al. Promoter hypermethylation and expression profile of MGMT and CDH1 genes in oral cavity cancer. Archives of Oral Biology. 2010;55(10):809-814. DOI: https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.06.017

9. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, et al. Diagnostic impact of promoter methylation and E-cadherin gene and protein expression levels in laryngeal carcinoma. Wspolczesna Onkologia. 2013;17(3):263-271. DOI: https://doi.org/10.5114/wo.2013.35284

10.Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, et al. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing. Scientific Reports. 2020;10:504. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-57544-3

11.Shin S, Kim Y, Lee JK, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Unselected Korean Gastric Cancer Patients with a Germline CDH1 V832M Mutation. Journal of Cancer.

2020;11(1):208-212. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.36513

12.Ibarrola-Villava M, Llorca-Cardeñosa MJ, Tarazona N, et al. Deregulation of ARID1A, CDH1, cMET and PIK3CA and target-related microRNA expression in gastric cancer. Oncotarget. 2015;6(29):26935-26945. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.4775

13.Valente AL, Rummel S, Shriver CD, et al. Sequence-based detection of mutations in cadherin 1 to determine the prevalence of germline mutations in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. Hereditary Cancer in Clinical Practice. 2014;12(1):17. DOI: https://doi.org/10.1186/1897-4287-12-17

14.Hakkaart C. Genetic Predisposition to Gastric Cancer: CDH1 and Beyond. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy at the Centre for Translational Cancer Research. Dunedin: University of Otago; 2018.

15.Bustos-Carpinteyro AR, Delgado-Figueroa N, Santiago-Luna E, et al. Association between the CDH1 -472delA and -160C>A polymorphisms and diffuse and intestinal gastric cancer in a Mexican population. Genetics and Molecular Research. 2016;15(3):gmr.15038715. DOI: http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038715

16.Jakubowska A, Lawniczak M, Wojnarska B, et al. CDH1 gene mutations do not contribute in hereditary diffuse gastric cancer in Poland. Familial Cancer. 2010;9(4):605-608. DOI: https://doi.org/10.1007/s10689-010-9381-2

17.Guindalini RSC, Cormedi MCV, Maistro S, et al. Frequency of CDH1 germline variants and contribution of dietary habits in early age onset gastric cancer patients in Brazil. Gastric Cancer. 2019;22(5):920-931. DOI: https://doi.org/10.1007/s10120-019-00945-9

18.Chu CM, Chen CJ, Chan DC, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer: a case-control study based on direct sequencing analysis. World Journal of Surgical Oncology. 2014;12:80. DOI: https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-80

19.Norero E, Alarcon MA, Hakkaart C, et al. Identification of c.1531C>T Pathogenic Variant in the CDH1 Gene as a Novel Germline Mutation of Hereditary Diffuse Gastric Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(20):4980-4990. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms20204980

Статья поступила в редакцию 29 марта 2022 г.
Поступила после доработки 27 июня 2022 г.
Принята к печати 19 августа 2022 г.

Received 29 March 2022
Revised 27 June 2022
Accepted 19 August 2022

Информация об авторах

Альфия Хаматьяновна Нургалиева, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6077-9237.

Лилия Фанилевна Галлямова, кандидат биологических наук, лаборант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: hiame@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1063-3851.

Руслан Радисович Валиев, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7117-2315.

Сабина Геннадьевна Петрова, инженер лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: sabina25petrova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4954-6640.

Мурат Алиевич Джаубермезов, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: muratkbr12@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1570-3174.

Дарья Симоновна Прокофьева, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dagerglaid@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0229-3188.

Наталья Вадимовна Екомасова, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ekomasova.natalia@gmail.com, ORCID https://orcid.org/0000-0003-3996-5734.
Радмир Радимович Рахимов, кандидат медицинских наук, врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2488-597X.
Дина Дамировна Сакаева, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии с курсом ИПО патанатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: D_sakaeva@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4341-6017.
Шамиль Масгутович Хуснутдинов, кандидат медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, доцент кафедры онкологии с курсом ИПО патанатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: shamilkhusn@mail.ru, ORCID https://orcid.org/0000-0002-3438-6007.
Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

Information about the authors:
Alfiya Kh. Nurgalieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: alfiyakh83@gmail.com,
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6077-9237.
Liliya F. Gallyamova, Cand. Sci. (Biology), Laboratory Assistant at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: hiame@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1063-3851.
Ruslan R. Valiev, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7117-2315.
Sabina G. Petrova, Engineer at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: sabina25petrova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4954-6640.
Murat A. Dzhaubermezov, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Ufa University of Science and Technology, Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: muratkbr12@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1570-3174.
Darya S. Prokofieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0229-3188.
Natalia V. Ekomasova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine Ufa University of Science and Technology, Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: ekomasova.natalia@gmail.com, ORCID https://orcid.org/0000-0003-3996-5734.
Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Medicine), Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2488-597X.
Dina D. Sakaeva, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Oncology with the course of the IPO of Pathology, Bashkir State

Medical University, Ufa, Russia, E-mail: D_sakaeva@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4341-6017.

Shamil M. Khusnutdinov, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Associate Professor at the Department of Oncology with the course of the IPO of Pathology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: shamilkhusn@mail.ru, ORCID https://orcid.org/0000-0002-3438-6007.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS, Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4 **УДК 575.162**

Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию *IL-1β*, и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии

Л.В. Топчиева[1], И.В. Курбатова[1], И.Е. Малышева[1], В.А. Корнева[2], А.В. Топчиева[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, д.11, г. Петрозаводск, 185910, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация
Автор для переписки: Л.В. Топчиева (topchieva67@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Уровень IL-1β в плазме крови определяется не только провоспалительными стимулами, но и аллельным полиморфизмом генов *IL1B* и *NLRP3*. Сведения об ассоциации аллельного полиморфизма этих генов с риском развития артериальной гипертензии (АГ) малочисленны и противоречивы. **Цель исследования:** Оценить риск развития АГ у носителей аллельных вариантов по полиморфным маркерам rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T) гена *IL1B* и rs35829419 (c.2113C>A) гена *NLRP3*, а также изучить возможные механизмы включения этих аллельных вариантов в этиологию и патогенез АГ. **Материалы и методы:** Для генотипирования по rs1143634, rs16944, rs1143627 (ПЦР-ПДРФ анализ) использовали 182 образца ДНК здоровых людей и 180 образцов ДНК пациентов с АГ (I-II стадии); по rs35829419 гена *NLRP3* (аллель-специфическая ПЦР с TaqMan зондами) − 215 образцов ДНК здоровых индивидов и 180 пациентов с АГ. Для оценки экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени использована тотРНК, полученная из лейкоцитов периферической крови 45 здоровых людей и 50 пациентов с АГ (27 человек, принимающих метопролол или бисопролол, и 23 человека без гипотензивной терапии). Содержание провоспалительных белков в плазме крови 40 здоровых индивидов измеряли методом ИФА. **Результаты:** Обнаружено, что у носителей генотипа ТТ по c.3953C>T маркеру гена *IL1B* в 3 раза повышен риск АГ (ОШ=3,239; 95%ДИ: 1,858-5,649). У здоровых индивидов с этим генотипом содержание IL-1β в плазме крови и экспрессия гена *ICAM1* в ЛПК выше, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю С (p=0,029 и p=0,004, соответственно). У лиц с генотипом ТТ по c.-31C>T маркеру гена *IL1B* риск АГ ниже, чем у носителей альтернативных генотипов (ОШ=0,645; 95%ДИ: 0,481-0,866). Экспрессия гена *IL1B* и содержание вчСРБ были ниже у

здоровых людей с генотипом TT по rs1143627 (p=0,022, p=0,040, соответственно). Различий в распределении частот аллелей и генотипов по маркерам c.-511T>C гена *IL1B* и c.2113C>A гена *NLRP3* в исследуемых группах не выявлено. **Заключение:** Полиморфные маркеры rs1143634 (c.3953C>T) и rs1143627 (c.-31C>T) гена *IL1B*, вероятно, вовлечены в предрасположенность жителей Карелии к развитию АГ.
Ключевые слова: аллельный полиморфизм генов; интерлейкин 1 бета; ген *IL1B*; артериальная гипертензия

Для цитирования: Топчиева ЛВ, Курбатова ИВ, Малышева ИЕ, и др. Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию *IL-1β*, и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):53-70. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4

Allelic polymorphism of genes involved in *IL-1β* production and predisposition of people to the development of arterial hypertension

Ludmila V. Topchieva[1], Irina V. Kurbatova[1], Irina E. Malysheva[1], Viktoria A. Korneva[2], Anna V. Topchieva[3]

[1] Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
11 Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia
[2] Petrozavodsk State University,
33 Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia
[3] Pavlov University,
6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia
Corresponding author: Ludmila V. Topchieva (topchieva67@mail.ru)

Abstract
Background: The level of IL-1β in blood plasma is determined not only by pro-inflammatory stimuli, but also by allelic polymorphism of the *IL1B* and *NLRP3* genes. Information on the association of allelic polymorphism of these genes with the risk of arterial hypertension (AH) is scarce and contradictory. **The aim of the study:** To assess the risk of developing hypertension in carriers of various allelic variants according to the polymorphic markers rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T) of the *IL1B* gene and rs35829419 (c.2113C>A) of the *NLRP3* gene, as well as to study possible mechanisms for the inclusion of allelic polymorphism of these genes in the etiology and pathogenesis of AH. **Materials and methods:** 182 DNA samples from healthy people and 180 DNA samples from patients with hypertension (stages I-II) were used for genotyping rs1143634, rs16944, rs1143627 (PCR-RFLP analysis). 215 DNA samples from healthy individuals and 180 hypertensive patients were used to determine alleles and genotypes for rs35829419 of the *NLRP3* gene (allele-specific PCR with TaqMan probes). Total RNA obtained from peripheral blood leukocytes (PBL) of 45 healthy people and 50 patients with AH (27 people taking metoprolol or bisoprolol for more than a year and 23 people without antihypertensive therapy) for assessment of gene expression by real-time PCR was used. The content of pro-inflammatory proteins in the blood plasma of 40 healthy individuals was measured by ELISA. **Results:** Carriers of the TT genotype for the c.3953C>T

marker of the *IL1B* gene were found to have a 3-fold increased risk of AH (OR=3,239; 95% CI: 1,858-5,649). In healthy individuals with this genotype, the content of IL-1β in blood plasma and the expression of the *ICAM1* gene in PBL are higher than in heterozygotes or homozygotes for the C allele (p=0,029 and p=0,004, respectively). Individuals with the TT genotype for the c.-31C>T marker of the *IL1B* gene had a reduced risk of AH (OR=0,645; 95% CI: 0,481-0,866). *IL1B* gene expression and hsCRP levels were lower in healthy individuals with the T allele for rs1143627 (p=0,022, p=0,040, respectively). There were no differences in the distribution of allele and genotype frequencies for markers c.-511T>C of the *IL1B* gene and c.2113C>A of the *NLRP3* gene in the studied groups. **Conclusion:** Polymorphic markers rs1143634 (c.3953C>T) and rs1143627 (c.-31C>T) of the *IL1B* gene are probably involved in the predisposition of the inhabitants of Karelia to the development of arterial hypertension.
Keywords: allelic polymorphism of genes; interleukin 1 beta; *IL1B* gene; arterial hypertension

For citation: Topchieva LV, Kurbatova IV, Malysheva IE, et al. Allelic polymorphism of genes involved in *IL-1β* production and predisposition of people to the development of arterial hypertension. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):53-70. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4

Введение. Повышенная продукция воспалительных цитокинов, таких как IL-1β и IL-6, является одним из патогенетических факторов развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца [1]. IL-1β относится к цитокинам «раннего ответа». Он высвобождается из иммунных клеток (моноциты и макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, В-лимфоциты и естественные киллеры) и некоторых неиммунных клеток (кератиноциты) на очень ранних стадиях иммунного ответа и способен стимулировать продукцию других цитокинов, таким образом, инициируя и поддерживая хроническое воспаление в кровеносных сосудах и почках [2]. В ответ на внутренние (факторы, высвобождаемые поврежденными клетками) и внешние (например, инфекционные агенты) стимулы незрелая форма белка быстро накапливается в клетках за счет активации паттерн-распознающих рецепторов (PRR), в частности, Toll-подобных рецепторов (TLR), на поверхности указанных клеток, и усиления транскрипционной активности гена *IL1B*. Инициация сигналинга приводит к олигомеризации компонентов инфламмасомы NLRP3 и активации каспазы-1, расщепляющей про-IL-1β [3]. Таким образом, продукция этого цитокина регулируется провоспалительными стимулами. Вопрос о том, влияет ли на уровень IL-1β аллельный полиморфизм генов, контролирующих его синтез, пока остается открытым. В некоторых исследованиях выявлены различия в содержании IL-1β у носителей аллельных вариантов по полиморфным маркерам гена *IL1B* [4-9]. Ген *NLRP3* (или ген криопирина) кодирует один из компонентов инфламмасомы NLRP3 (pyrin domain-containing protein 3) – Nod-подобный рецептор семейства NALP. В разных частях этого гена обнаружены мутации, влияющие на его транскрипционную активность и эффективность сборки инфламмасомного комплекса. Полиморфный вариант rs35829419 представляет собой замену цитозина на аденин в 3-м экзоне, которая приводит к замене в позиции 705 аминокислотной последовательности белка глицина на лизин (p.Gln705Lys). Показана связь rs35829419 (c.2113C>A) гена *NLRP3* с усилением продукции IL-1β и экспрессии генов *IL1B* и *TNF* [10].

Вероятно, носительство аллельных вариантов генов *IL1B* и *NLRP3*, ассоциированных с изменением содержания в плазме этого цитокина, может обуславливать повышенный риск развития неинфекционных заболеваний, сопровождающихся воспалением, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы. Сведения об ассоциации аллельного полиморфизма гена *IL1B* с высоким риском АГ немногочисленны и противоречивы. Выявлена связь носительства аллельных вариантов по полиморфному

маркеру rs16944 (c.-511T>C) с предрасположенностью к АГ среди лиц татарской национальности, проживающих в России [11], у жителей Мордовии [12], среди китайских мужчин провинции Аньхой [13]. Показан повышенный риск развития гипертонии у носителей аллеля С по rs1143627 (c.-31C>T) у японцев [14], среди пациентов с болезнью коронарных сосудов в польской популяции [15]. В то же время, различия в частотах аллелей и генотипов по указанному маркеру в группах нормотензивных и гипертензивных коренных европейских жителей не выявлены [16]. По данным Conen и соавт. [17] полиморфный маркер rs1143634 гена *IL1B* не связан с повышением уровня давления крови и риском формирования АГ у белокожих американских женщин. Тогда как, согласно результатам исследования Шамониной и соавт., носительство аллельных вариантов по указанному маркеру ассоциировано с риском данного заболевания [12]. Мы не обнаружили работ по влиянию rs35829419 гена *NLRP3* на предрасположенность людей к АГ.

Цель исследования. Оценить риск развития артериальной гипертензии у носителей различных аллельных вариантов по полиморфным маркерам rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T) и rs35829419 (c.2113C>A), а также изучить возможные механизмы включения аллельного полиморфизма генов *IL1B* и *NLRP3* в этиологию и патогенез данного заболевания.

Материалы и методы исследования. В исследование включены условно здоровые люди и пациенты с диагнозом артериальная гипертензия (I-II стадии), жители Карелии, в основном, города Петрозаводска. Для генотипирования по rs1143634, rs16944, rs1143627 использовали образцы ДНК 182 здоровых людей и 180 пациентов с АГ (средний возраст − 44±3,85 и 50,4±4,82, соответственно). Для генотипирования по rs35829419 гена *NLRP3* использовали образцы ДНК 215 здоровых индивидов и 180 пациентов с АГ (средний возраст − 45±4,85 и 50,4±4,82, соответственно). Диагноз АГ ставили амбулаторно с учетом рекомендаций европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (ESC, 2018) [18]. Уровень САД и ДАД (однократное измерение) у больных АГ: 136,19±1,57 а.д. и 82,17±1,18 а.д., соответственно. Креатинин – 86,79±4,67 мкмоль/л, индекс массы тела – 26,53±0,60 кг/м^2. Общие критерии исключения для исследования: наличие хронических иммунновоспалительных заболеваний, в том числе сахарного диабета второго типа, злоупотребление алкоголем, курение табака, перенесенные в последние два месяца инфекционные заболевания, индекс массы тела ≥ 28 кг/м^2. Условно здоровые доноры были подобраны при прохождении диспансеризации. От всех обследованных получено информированное согласие на проведение исследований.

Использовали периферическую кровь, взятую натощак. Из одной пробы крови выделяли ДНК, получали фракцию лейкоцитов и плазму. ДНК выделяли на микроколонках DiaGene (ДиаЭм, Россия) согласно инструкции к набору. Качество и количество ДНК определяли на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Для исследования выбраны полиморфные маркеры генов *IL1B* и *NLRP3*, связанные с изменением экспрессии гена *IL1B* и/или содержанием IL-1β [4-10, 19, 20]. Замена цитозина на тимин в позиции -31 промотора (rs1143627) гена *IL1B* приводит к усилению сродства транскрипционных факторов C/EBPβ и PU.1 и способствует повышению продукции цитокина [19]. Rs16544 также картирован в промоторной области гена *IL1B* и связан с изменением его транскрипционной активности [20]. Полиморфный маркер c.3953C>T (rs1143634) представляет собой замену цитозина на тимин в 5 экзоне гена *IL1B*, влияет на формирование сплайсосомных форм белка. Rs35829419 (c.2113C>A), часто обозначаемый в литературе как Q703K, картирован в экзоне 3, который кодирует олигомеризационный домен. Согласно данным Verma и соавторов, наличие аллеля А связано с усилением

функций инфламмасомы и провоспалительным фенотипом [10]. Генотипирование по локусам гена *IL1B* осуществляли методом ПЦР-ПДРФ анализа [21]. Полимеразную цепную реакцию проводили в термоциклере MaxyGene (AxyGene, США) с использованием реактива Screen-Mix HS (Евроген, Россия). Продукты амплификации ДНК обрабатывали соответствующими эндонуклеазами рестрикции (1 о.е.) (СибЭнзим, Россия) в течение 16 часов [21]. Продукты рестрикции анализировали после электрофоретического разделения в 6% ПААГ, окрашивания бромистым этидием и визуализации в УФ источнике. Характеристика аллелей: rs1143634 аллель C: 84 п.о., 150 п.о., аллель T: 234 п.о.; rs16944 аллель C: 191 п.о., 114 п.о., аллель T: 305 п.о.; rs1143627 аллель C: 134 п.о., 114 п.о., аллель T: 248 п.о.

Определение аллелей и генотипов по rs35829419 гена *NLRP3* проводили методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с TaqMan зондами на приборе LightCycler (Roshe, Германия) с использованием реактива qPCRmix-HS (Евроген, Россия). Праймеры и зонды конструировали, используя программу Beacon Designer5. Последовательность праймеров и зондов: прямой 5'-GGAGGAAGAGGAGGAG-3': обратный 5'-GCATGAGAGGAGCTTG-3'; зонд на аллель дикого типа 5'-FAM-AGGACACACTGCACCATATC-BHQ1-3'; зонд на мутантный аллель 5'-ROX-AGGACACACTTCACCATATC-BHQ2-3'. Температура отжига праймеров и зондов – 60°C. Аллельная дискриминация производилась при помощи программного обеспечения LightCycler 96SW 1.1.

Для анализа уровня экспрессии генов были отобраны образцы тотальной РНК (тотРНК), выделенной из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) с использованием реагента PureZole (Bio-Rad, США) условно здоровых доноров (45 человек, возраст 45,0±4,3 лет) и пациентов с АГ, не принимающих (27 человек, возраст 42,0±5,2 года) и принимающих кардиоселективные блокаторы β-адренорецепторов более года (метопролол (25 мг/сут) или бисопролол (5-10 мг/сут)) (23 человека, возраст 50,0±3.80 лет). Чтобы исключить влияние провоспалительных стимулов, уровень транскриптов генов *VCAM1* и *ICAM1* исследовали в ЛПК здоровых людей. Качество выделенной тотРНК определяли после электрофоретического разделения в 1% агарозном геле. Количество тотРНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). ТотРНК обрабатывали ДНКазой (1 о.е.). Первую цепь кДНК синтезировали, используя набор для обратной транскрипции "MMLV RT kit" (Евроген, Россия). Качество и количество кДНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Уровень транскриптов генов изучали методом ПЦР в режиме реального времени на приборе LightCycler (Roshe, Германия) используя набор qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Последовательность праймеров и условия ПЦР-РВ даны в таблице 1. В качестве референсных генов использовали гены *18S rRNA* и *GAPDH*. Эффективность ПЦР (не менее 98%) оценивали по стандартным кривым. Специфичность продуктов проверяли по кривым плавления. Каждую ПЦР повторяли не менее 2-х раз. Количество транскриптов оценивали по ΔCt.

Содержание интерлейкина 1 бета (IL-1β), фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкина 6 (IL-6), растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM), металлопротеиназы 9 (MMP9), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ, hs-CRP), в плазме крови 40 условно здоровых доноров (18 мужчин и 22 женщины, возраст 38±3,01 и 41,53±2,35, соответственно) определяли методом иммуноферментного анализа, используя наборы Human IL-1β ELISA Kit (Invitrogen, США), Human TNF alpha ELISA Kit (Invitrogen, США), Human IL-6 (Invitrogen, США), Human sVCAM-1 ELISA Kit (Invitrogen, США), Human MMP-9 ELISA Kit (Invitrogen, США), hs-CRP ELISA Kit (Biomerica, Германия) согласно протоколам производителя. Измерения проводили в двукратной аналитической повторности.

Таблица 1

Последовательность праймеров для ПЦР-РВ

Table 1

Primer sequence for real-time PCR

Ген	Последовательность праймеров (прямой (F) и обратный (R))	Размер ПЦР продукта, п.о.	Источник
18S rRNA	*F*: AGAAACGGCTACCACATCCA *R*: CACCAGACTTGCCCTCCA	169	[22]
GAPDH	*F*: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC *R*: GAAGATGGTGATGGGATTTC	226	Собственный дизайн
NLRP3	*F*: GGACAATGACAGCATCGGGT *R*: TGGTCAGTTAATAGAAAGATAGCGG	211	Собственный дизайн
IL1B	*F*: GATGGCTTATTACAGTGGCAATG *R*: GTAGTGGTGGTCGGAGATTCG	140	Собственный дизайн
VCAM1	*F*: ATGCCTGGGAAGATGGTCG *R*: GACGGAGTCACCAATCTGAGC	129	[23]
ICAM1	*F*: AGAGGTCTCAGAAGGGACCG *R*: GGGCCATACAGGACACGAAG	228	[23]

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11) и GenAlex 6.502. При сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов в группах условно здоровых людей и пациентов с АГ применяли критерий χ^2. Определяли значения наблюдаемой (H_o) и ожидаемой (H_e) гетерозиготности, соотвествие равновесию Харди-Вайнберга, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровнем значимости, равным 0,05. Согласно тесту Шапиро-Уилка, биохимические показатели распределены ненормально. Значимость различий средних величин оценивали с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), 25% и 75% процентиля (Q1; Q3). Проведен дисперсионный анализ с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса. Возраст индивидов, включенных в исследование, представлен в виде средних значений и ошибки среднего (M±m). Различия считали значимыми при p

<

0

0

5

Результаты и их обсуждение. В исследуемых группах проводился тест на соответствие распределения равновесию Харди-Вайнберга. Выявлено отклонение частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе по rs1143634, rs16944 и в группе пациентов с АГ по rs1143627 и rs35829419 (табл. 2). Это может быть обусловлено отбором против гетерозигот и гомозигот по минорным аллелям. Обнаружены различия в распределении частот аллелей и генотипов по rs1143634 в группе здоровых людей и пациентов с АГ (табл. 2). Частота ТТ генотипа среди гипертоников значительно выше, чем в группе лиц с нормальным давлением крови (χ^2=9,42; p=0,003). У носителей аллеля Т по данному полиморфному маркеру риск развития АГ повышен в 2 раза (ОШ=2,054; 95%ДИ 1,525-2,766), а у носителей генотипа ТТ в 3 раза (ОШ=3,239; 95%ДИ: 1,858-5,649). Различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs16944 гена *IL1B* в двух группах сравнения не выявлено (табл. 2).

Обнаружены различия в распределении частот аллелей и генотипов по rs1143627 в группе здоровых людей и пациентов с АГ (табл. 2). Частота генотипа ТТ в группе здоровых индивидов выше, чем в группе пациентов с АГ (χ^2=15,280; p<0,0006). У лиц с генотипом ТТ риск развития АГ снижен (ОШ=0,645; 95%ДИ: 0,481-0,866). Различий в распределении частот аллелей и генотипов по rs35829419 гена *NLRP3* в группах исследования не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Встречаемость аллелей и генотипов по полиморфным маркерам rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T), rs35829419 (c.2113C>A) в группах условно здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией

Table 2

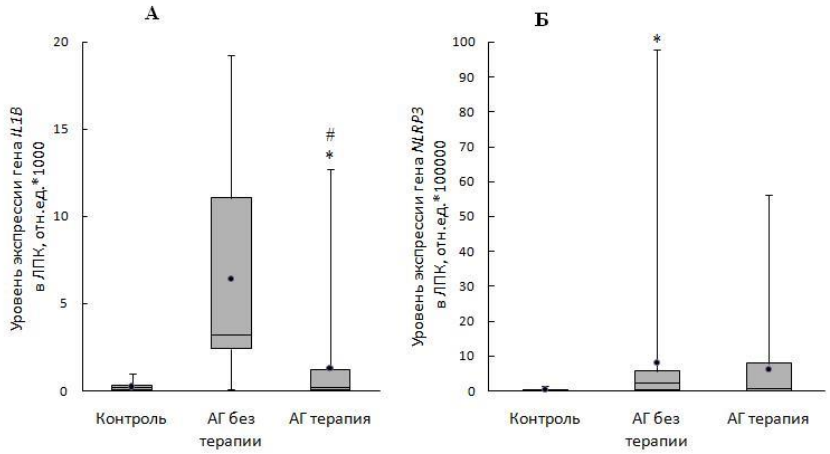
Occurrence of alleles and genotypes for polymorphic markers rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T), rs35829419 (c.2113C>A) in groups of healthy people and patients with arterial hypertension

Маркер	Аллели и генотипы	Группы								χ^2	Сравниваемые аллели и генотипы	ОШ (95% ДИ)
		Здоровые люди				Пациенты с АГ						
		Встречаемость (%)	H_o	H_e	P_{HWE}	Встречаемость (%)	H_o	H_e	P_{HWE}			
IL1B rs1143634	C	228 (63,7)	0,352	0,462	0,006	166 (46,1)	0,422	0,497	0,13	22,715 (p=0,0003)	C vs T	2,054 (1,525-2,766)
	T	132 (36,3)				194 (53,9)						
	CC	84 (46,1)				45 (25)				19,525 (p=0,0005)	TT+CT vs CC	2,571 (1,646-4,016)
	CT	64 (35,2)				76 (42,2)					CT+CC vs TT	2,123 (1,306-3,449)
	TT	34 (18,7)				59 (32,8)					TT vs CC	3,239 (1,858-5,649)
IL1B rs16944	T	192 (52,7)	0,593	0,498	0,038	171 (47,5)	0,517	0,499	0,89	1,933 (p=0,158)	T vs C	1,01 (0,754-1,352)
	C	172 (47,3)				189 (52,5)						
	TT	42 (23,1)				39 (21,7)				4,42 (p=0,110)	CC+TC vs TT	1,085 (0,661-1,779)
	TC	108 (59,3)				93 (51,6)					TC+TT vs CC	1,705 (1,029-2,824)
	CC	32 (17,6)				48 (26,7)					CC vs TT	1,618 (0,865-3,017)
IL1B rs1143627	C	185 (50,5)	0,566	0,500	0,203	210 (59,7)	0,644	0,480	0,000 03	8,55 (p=0,004)	C vs T	0,645 (0,481-0,866)
	T	181 (49,5)				142 (40,3)						
	CC	38 (21,3)				50 (26,7)				15,652 (p=0,0006)	TT+CT vs CC	0,686 (0,423-1,113)
	CT	103 (56,3)				116 (65,9)					CT+CC vs TT	0,290 (0,152-0,554)
	TT	41 (22,4)				14 (7,4)					TT vs CC	0,377 (0,124-0,543)
NLRP3 rs35829419	C	342 (79,5)	0,279	0,326	0,17	301 (83,6)	0,206	0,281	0,014	2,150 (p=0,143)	C vs A	0,762 (0,529-1,097)
	A	88 (20,5)				59 (16,4)						
	CC	141 (65,6)				132 (73,3)				3,033 (p=0,220)	AA+CA vs CC	0,693 (0,449-1,069)
	CA	60 (27,9)				37 (20,6)					CA+CC vs AA	0,934 (0,413-2,113)
	AA	14 (6,5)				11 (6,1)					CC vs AA	0,839 (0,368-1,914)

Примечание: Данные по встречаемости аллелей и генотипов представлены в виде абсолютных значений, в скобках – в процентном отношении. H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости при равновесии Харди-Вайнберга.

Note: Data on the occurrence of alleles and genotypes are presented as absolute values, the percentage of individuals is indicated in brackets. H_o – observed heterozygosity, H_e – expected heterozygosity, P_{HWE} – significance level at Hardy-Weinberg equilibrium.

Содержание транскриптов генов *IL1B* и *NLRP3* в ЛПК здоровых индивидов было значительно меньше, чем у лиц с АГ без гипотензивной терапии (рис. 1А и 1Б). У гипертоников, принимающих кардиоселективные блокаторы β-адренорецепторов, уровень экспрессии гена *IL1B* был ниже, чем у пациентов без гипотензивной терапии (p=0,00013) (рис. 1А).



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *различия значимы при сравнении с группой здоровых людей (p=0,0000005 и p=0,003, соответственно для *IL1B* и *NLRP3*); #различия значимы при сравнении с группой пациентов с АГ без гипотензивной терапии (p=0,00013).

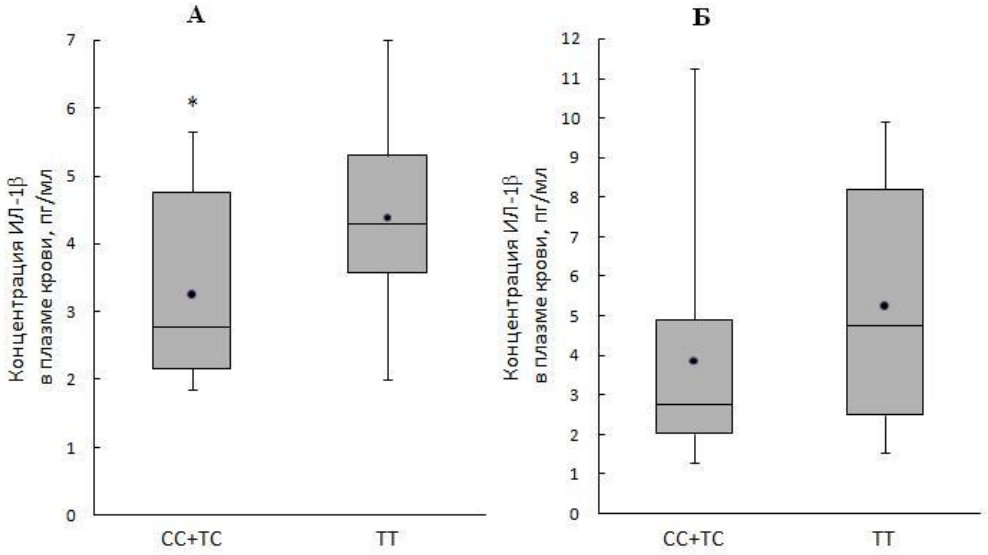
Рис. 1. Уровень экспрессии гена *IL1B* (А) и *NLRP3* (Б) в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *differences are significant when compared with a group of healthy people (p=0,0000005 и p=0,003, respectively for *IL1B* and *NLRP3*); #differences are significant when compared with the group of patients with hypertension without antihypertensive therapy (p=0,00013).

Fig. 1. The level of expression of the *IL1B* (A) and *NLRP3* (B) genes in PBL of healthy people and patients with AH

Чтобы исключить влияние провоспалительных стимулов, сравнительную оценку содержания мРНК гена *IL1B* и уровня IL-1β проводили в ЛПК и плазме крови здоровых людей. Содержание IL-1β у носителей генотипа TT по rs1143634 выше (p=0,047), чем у лиц с генотипами TC и CC (рис. 2 А). Выявлено влияние генотипа по указанному полиморфному маркеру на содержание IL-1β (H=4,02; p=0,045). Различий в содержании данного цитокина в плазме крови носителей аллеля C и TT генотипа по rs1143627 не выявлено (p=0,200) (рис. 2 Б). Уровень мРНК гена *IL1B* у здоровых лиц с разными аллельными вариантами по rs1143634 был практически одинаковым (p=0,740) (рис. 3А). Выявлены различия этого показателя в зависимости от носительства генотипов по rs1143627 (рис. 3Б). Количество транскриптов указанного гена оказалось ниже у лиц с генотипом TT по сравнению с носителями генотипов TC и CC (p=0,022).

Содержание IL-1β положительно коррелировало с уровнем IL-6 (R=0,52; p=0,009), TNFα (R=0,42; p=0,04). Связь между уровнем IL-1β и sVCAM-1, MMP9, hs-CRP не выявлена (p=0,34; p=0,65; p=0,07, соответственно). Обнаружены различия в содержании hs-CRP в группе здоровых индивидов, имеющих в генотипе аллель C или T по rs1143627 (табл. 3).

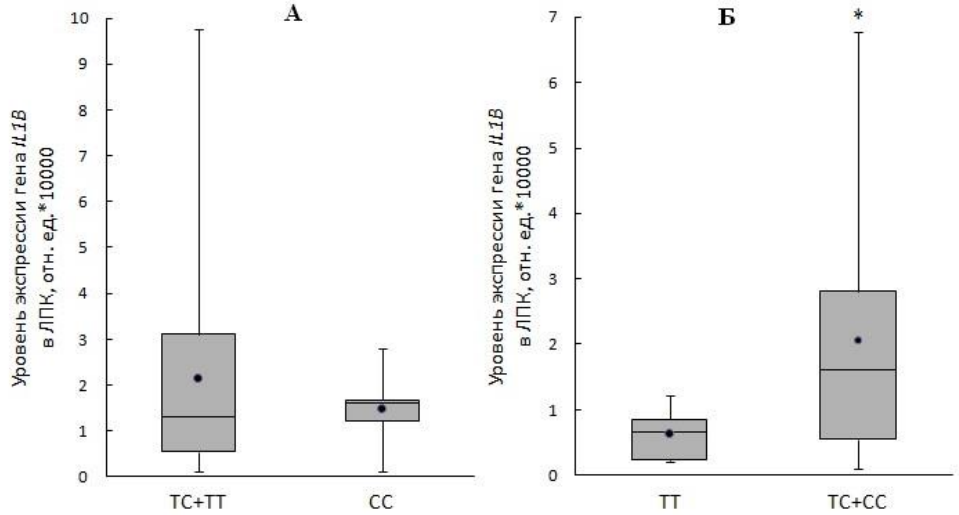


Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *различия значимы при сравнении с носителями генотипа ТТ по rs1143634 (p=0,047).

Рис. 2. Содержание IL-1β в плазме крови условно здоровых людей, имеющих разные генотипы по полиморфным маркерам rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *differences are significant when compared with carriers of the TT genotype by rs1143634 (p=0,047).

Fig. 2. The content of IL-1β in the blood plasma of apparently healthy people with different genotypes for polymorphic markers rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene.



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *различия значимы при сравнении с носителями генотипа ТТ по rs1143627 (p=0,022).

Рис. 3. Уровень экспрессии гена *IL1B* в ЛПК условно здоровых людей, имеющих разные генотипы по полиморфным маркерам rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *differences are significant when compared with carriers of the TT genotype for rs1143627 (p=0.022).

Fig. 3. The expression level of the *IL1B* gene in PBL of healthy people with different genotypes for polymorphic markers rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene.

У носителей ТТ генотипа уровень hs-CRP в плазме крови ниже, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю С. Различий в содержании других провоспалительных белков у носителей аллельных вариаций по rs1143634 и rs1143627 не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Содержание белковых маркеров воспаления в плазме крови здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs1143634 и rs1143627 гена *IL1B*

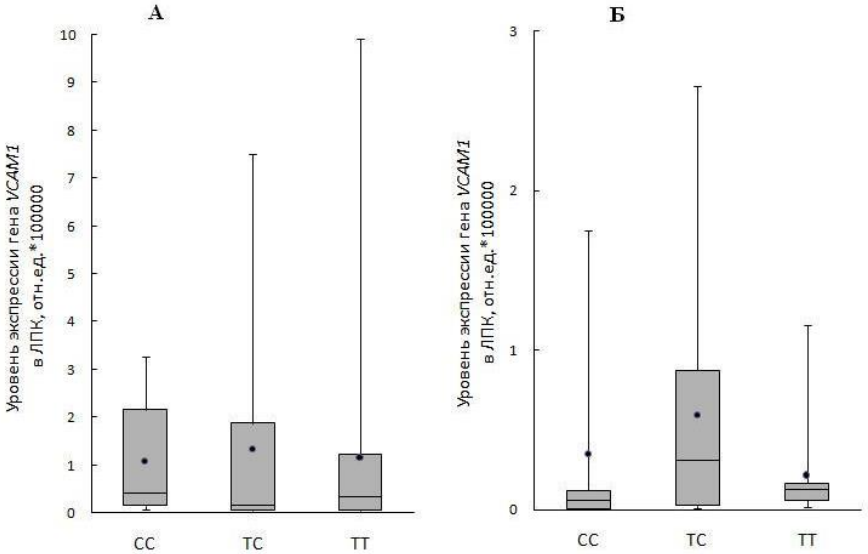
Table 3

The level of plasma inflammation proteins of healthy people with different allelic variants in the genotype for rs1143634 and rs1143627 of the *IL1B* gene

Показатель	rs1143634		p	rs1143627		p
	CT (22)	CC (18)		TC+CC (17)	TT (23)	
TNFα, pg/ml	0,674 (0,550; 0,950)	0,671 (0,550; 0,720)	0,70	0,631 (0,548; 0,695)	0,729 (0,488; 0,925)	0,54
IL-6, pg/ml	4,30 (3,11; 5,48)	3,58 (3,11; 4,30)	0,19	3,70 (3,11; 5,04)	3,85 (3,11; 4,59)	0,84
hs-CRP, mg/l	1,75 (1,34; 6,92)	1,71 (0,91; 2,79)	0,44	1,98 (1,44; 6,80)	1,28 (0,89; 1,84)	0,04
sVCAM-1, ng/ml	1208,00 (872,70; 1444,00)	1000,00 (879,50; 1111,40)	0,36	1188,64 (959,10; 1497,70)	1050 (831,82; 1265,91)	0,23
MMP9, ng/ml	88,39 (72,61; 149,28)	109,84 (72,07; 160,98)	0,69	103,02 (79,42; 160,98)	77,47 (51,80; 146,55)	0,24

Примечание: Данные представлены в виде медианы с указанием 25% и 75% процентилей (Q1; Q3).
Note: Data are presented as median with 25% and 75% percentiles (Q1; Q3).

Содержание IL-1β положительно коррелировало с транскрипционной активностью гена *VCAM1* в лейкоцитах периферической крови здоровых людей (R=0,46; p=0,012), но не коррелировало с уровнем транскриптов гена *ICAM1* (R=0,08; p=0,600). Исследована связь носительства изучаемых аллельных вариантов гена *IL1B* с транскрипционной активностью генов *VCAM1* и *ICAM1* в ЛПК здоровых индивидов. Уровень транскриптов гена *VCAM1* не отличался у лиц, имеющих разные аллельные варианты по rs1143634 и rs1143627 (рис. 4).



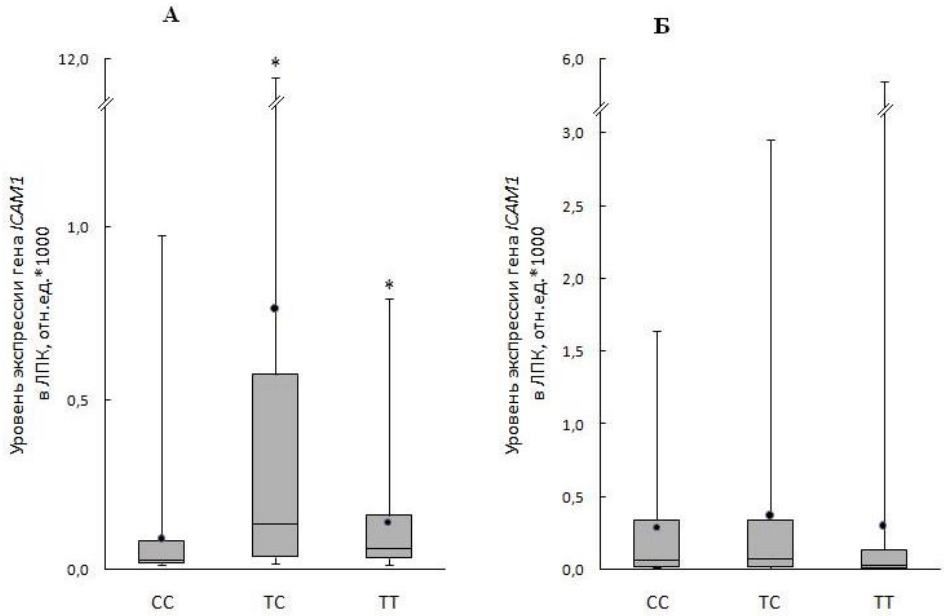
Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение.

Рис. 4. Уровень экспрессии гена *VCAM1* в ЛПК здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value.

Fig. 4. Expression level of the *VCAM1* gene in PBL of healthy people with different allelic variants for rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene in the genotype.

Обнаружены различия в уровне транскриптов гена *ICAM1* в ЛПК гомозигот по аллелю Т и носителей аллеля С (гетерозигот и гомозигот по аллелю С) полиморфного маркера rs1143634 (рис. 5 А) (p=0,029 и p=0,004, соответственно). У лиц, имеющих аллель Т, носительство которого ассоциировано с повышенным риском АГ, экспрессия гена *ICAM1* выше, чем у индивидов с генотипом СС.



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *Различия значимы при сравнении с носителями СС генотипа по rs1143634 (p=0,029 и p=0,004, соответственно для носителей ТС и ТТ генотипов).

Рис. 5. Уровень экспрессии гена *ICAM1* в ЛПК здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *Differences are significant when compared with carriers of the CC genotype for rs1143634 (p=0.029 and p=0.004, respectively, for carriers of the TC and TT genotypes).

Fig. 5. Expression level of the *ICAM1* gene in PBL of healthy people with different allelic variants for rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene in the genotype.

Таким образом, в ходе исследования впервые выявлена ассоциация полиморфных маркеров c.3953C>T (rs1143634) и c.-31C>T (rs1143627) гена *IL1B* с развитием артериальной гипертензии у жителей Карелии. Носительство аллеля Т по rs1143634 связано с повышением риска формирования артериальной гипертензии, тогда как наличие генотипа ТТ по rs1143627, напротив, обуславливает более низкую вероятность развития данного заболевания. Известно, что АГ сопровождается активацией клеток врожденного и адаптивного иммунитета, повышением содержания в плазме крови провоспалительных белков [1, 24]. Уровень сывороточного ИЛ-1β в периферической крови больных АГ значительно выше по сравнению со здоровыми людьми, а количество транскриптов генов *NLRP3* и *IL1B* в их Т-лимфоцитах больше, чем у нормотоников [25]. Аналогичные данные получены в нашем исследовании. В ЛПК пациентов с АГ уровень экспрессии генов *IL1B* и *NLRP3* значительно выше, чем у здоровых индивидов, а применение препаратов, нормализующих артериальное давление, способствует снижению уровня их транскриптов.

Усиление выработки IL-1β в условиях воспаления в основном происходит за счет активации транскрипции гена *IL1B* и инфламмасомы NLRP3 [3]. Олигомеризация компонентов инфламмасомы после инициации сигнала от Toll-подобных рецепторов

приводит к активации каспазы 1, расщепляющей предшественники IL-1β и IL-18 с образованием их биологически активных форм. Как одни из регуляторов иммунного ответа и воспалительных реакций в организме, эти цитокины вовлекаются в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии [26]. Повышенная продукция IL-1β влияет на гладкомышечные клетки (ГМК) и эндотелиальные клетки сосудов. У крыс со спонтанной гипертензией (HSR) содержание белков, составляющих инфламмасомный комплекс NLRP3, активность каспазы 1 и уровень IL-1β в средней оболочке артериальных сосудов существенно выше, чем у крыс Вистар [27]. Усиление активности инфламмасомы, по-видимому, связано с фенотипической трансформацией и пролиферативной способностью ГМК, поскольку ингибирование транскрипции гена *NLRP3* способствует снижению интенсивности воспалительных процессов, пролиферации ГМК и предотвращает ремоделирование сосудов у HSR [27]. IL-1β участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, в том числе и за счет регуляции экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток эндотелия и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [28]. Моноциты, попадая в интиму сосудов, в свою очередь, индуцируют секрецию воспалительных молекул, таких как хемокины и белки острой фазы (IL-6, IL-8, MCP-1), эндотелиальными и гладкомышечными клетками, усиливая воспалительные реакции. Хроническое воспаление стенок сосудов рассматривается в настоящее время как основной патогенетический механизм атеросклероза [29].

Плазменный уровень IL-1β регулируется не только провоспалительными стимулами, но и зависит от наличия в генотипе аллельных вариантов генов *IL1B* и *NLRP3* [4-10]. Изменения в продукции этого цитокина, обусловленные носительством аллельных вариантов указанных генов, вероятно, могут быть причиной повышения или снижения риска развития АГ. Полиморфный маркер rs1143634 представляет собой однонуклеотидную замену (цитозин меняется на тимин) в экзоне 5 в положении 3954 гена *IL1B*. Аллель T по c.3954C>T маркеру встречается реже, чем аллель C, и, по некоторым данным, ассоциирован с повышенным уровнем сывороточного IL-1β [8, 9]. Тем не менее, согласно Mendonça и соавт., содержание этого цитокина в слюне здоровых людей не зависело от генотипа по указанному полиморфному маркеру [30]. Как показано в нашем исследовании, уровень этого цитокина у здоровых индивидов выше у носителей генотипа TT по rs1143634, который, согласно нашим данным, ассоциирован с высоким риском развития АГ.

Полиморфный маркер rs1143627 также может быть связан с вариабельностью плазменного уровня IL-1β. По некоторым данным носительство CC генотипа обуславливает повышенный уровень этого цитокина в плазме крови [5, 7], что, вероятно, может стать фактором предрасположенности людей к формированию стабильно высокого давления крови. Выявлена ассоциация rs1143627 с высоким риском преэклампсии у женщин провинции Хань [7]. У женщин с генотипом CC почти в 2 раза выше риск формирования высокого давления крови в период беременности. В нашем исследовании обнаружено снижение риска развития АГ у носителей аллеля T по указанному маркеру, что позволяет обозначить его как протективный аллель. Полиморфный вариант rs1143627 представляет собой замену цитозина на тимин в положении -31 промотора гена *IL1B* на антисенс цепи и связан с изменением его экспрессии и продукции IL-1β [5, 7]. В представленном нами исследовании не выявлены различия в содержании этого цитокина в плазме крови здоровых доноров, имеющих в генотипе аллель C или T по rs1143627. Однако показано снижение уровня транскриптов гена *IL1B* у здоровых индивидов с генотипом TT по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю C. Мы не выявили связи между носительством аллельных вариантов rs16944 (c.-511T>C) гена *IL1B*, rs35829419

(c.2113C>A) гена *NLRP3* и риском развития АГ, хотя, согласно имеющимся сведениям, указанные аллельные варианты могут влиять на содержание IL-1β в плазме крови у больных людей, т.е. в условиях воспаления [6, 10].

По данным литературы, уровень IL-1β в плазме крови связан с содержанием провоспалительных цитокинов и белковых факторов эндотелиальной дисфункции [31]. При воспалении эндотелиальные клетки сосудов также могут продуцировать IL-1β, который, в свою очередь, инициирует активацию вторичных медиаторов воспаления, таких как IL-6 и С-реактивный белок, и усиливает секрецию молекул адгезии и хемокинов, индуцируя мощный провоспалительный ответ и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [32]. Согласно результатам нашего исследования, содержание IL-1β коррелировало с плазменными уровнями IL-6 и TNFα, и с транскрипционной активностью гена *VCAM1*. Повышенный уровень IL-1β, обусловленный носительством аллельных вариантов гена *IL1B*, вероятно, может влиять на содержание провоспалительных белков. Так, нами выявлена связь rs1143627 с содержанием вчСРБ у здоровых людей. У лиц с генотипом TT, который выступает как протективный в отношении АГ, содержание вчСРБ ниже, чем у носителей альтернативных генотипов (CC и CT). В условиях повышенной продукции провоспалительных факторов происходит усиление трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в интиму сосудов, которое обеспечивается за счет адгезии этих клеток на поверхности эндотелия [33]. В этом процессе существенную роль играет индукция экспрессии мРНК генов молекулы межклеточной адгезии-1 (*ICAM1*) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (*VCAM1*) в эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами [34]. Как показано в нашем исследовании, наличие в генотипе аллеля T по rs1143634 связано с более высоким уровнем транскрипционной активности гена *ICAM1*. Вероятно, аллельный полиморфизм гена *IL1B* может влиять на экспрессию молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток через модуляцию его уровня в плазме крови.

Заключение. Полиморфные маркеры rs1143634 (c.+3953C>T) и rs1143627 (c.-31C>T) гена *IL1B*, вероятно, вовлечены в предрасположенность жителей Карелии к развитию артериальной гипертензии. Повышенный риск развития АГ у носителей TT генотипа по rs1143634 связан с увеличением уровня IL-1β в плазме крови и экспрессии гена молекулы межклеточной адгезии-1 (*ICAM1*) в лейкоцитах периферической крови. Протективный эффект генотипа TT по rs1143627 в отношении АГ, вероятно, обусловлен снижением транскрипционной активности гена *IL1B* и влиянием на содержание вчСРБ.

Информация о финансировании
Исследования проведены в рамках выполнения НИР (тема FMEN-2022-0009 № г.р. 122031100064-4) на оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра Карельский научный центр Российской академии наук.
Financial support
The studies were carried out on the equipment of the Center for Collective Use of the Federal Research Center Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences on the subject of research (FMEN-2022-0009 №122031100064-4.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? International Journal of Hypertension. 2019;2019:3159283. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/3159283
2. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. Cytokine. 2019;122:154215. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.009

3. De Miguel C, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging Role of the Inflammasome and Pyroptosis in Hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(3):1064. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22031064

4. Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ, Nogueira A, et al. Interleukin-1β genotype and circulating levels in cancer patients: Metastatic status and pain perception. Clinical Biochemistry. 2014;47(13-14):1209-1213. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.009

5. Wu JF, Song SH, Lee CS, et al. Clinical predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis virus infection from children to adults. Journal of Infectious Diseases. 2018;217(9):1408-1416. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiy048

6. Ponce-Gallegos MA, Ramos-Martínez E, García-Carmona A, et al. Genetic susceptibility to antisynthetase syndrome associated with single-nucleotide variants in the IL1B gene that lead variation in IL-1b serum levels. Frontiers in Medicine. 2020;7:547186. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2020.547186

7. Wang X, Jiang F, Liang Y, et al. Interleukin-1b-31C/T and -511T/C Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in Chinese Han Population. PLoS ONE. 2014;9(9):e106919. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106919

8. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. European Journal of Clinical Investigation. 1992;22(6):396-402. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x

9. Pani P, Tsilioni I, McGlennen R, et al. IL-1B (3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1β (GCF) levels in periodotitis. Journal Periodontal Research. 2021;56(3):501-511. DOI: https://doi.org/10.1111/jre.12850

10. Verma D, Särndahl E, Andersson H, et al. The Q705K Polymorphism in NLRP3 Is a Gain-of-Function Alteration Leading to Excessive Interleukin-1b and IL-18 Production. PLoS ONE. 2012;7(4):e34977. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034977

11. Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, et al. Polymorphisms of inflammatory markes and risk of essential hypertension in Tatars from Russia. Clinical and Experimental Hypertension. 2015;37(5):398-403. DOI: https://doi.org/10.3109/10641963.2014.987394

12. Шамонина ТИ, Радаева ОА, Новикова ЛВ. Полиморфизм генов IL-1β при артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Фундаментальные исследования. 2014;10:1195-1198.

13. Huang G, Niu T, Peng S, et al. Association between the interleukin-1B C-511T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population. Immunology Letters. 2004;91(2-3):159-162. DOI: https://doi.org/10.1016/j.imlet.2003.11.009

14. Yanagisawa A, Suzuki K, Kimura A, et al. Possible protective effect of serum b-carotene levels on the association between interleukin-1B C-31T polymorphism and hypertension in a Japanese population. Clinical Nutrition. 2009;28(2):198-202. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.01.020

15. Goracy J, Goracy I, Safranow K, et al. Lack of Association of Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms with Angiographically Documented Coronary Artery Disease: Demonstration of Association with Hypertension in the Polish Population. Archives of Medical Research. 2011;42(5):426-432. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.08.002

16. Lin RCY, Morris BJ. Association analysis of polymorphisms at the interleukin-1 locus in essential hypertension. American Journal of Medical Genetics. 2002;107(4):311-316. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.10177

17. Conen D, Cheng S, Steiner LL, et al. Association of 77 Polymorphisms in 52 Candidate Genes with Blood Pressure Progression and Incident Hypertension: The Women's Genome Health Study. Journal of Hypertension. 2009;27(3):476-483. DOI: https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32832104c8

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Pressure. 2018;27(6):314-340. DOI: https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177

19. Zhang G, Zhou B, Li S, et al. Allele-specific induction of IL-1β expression by C/EBPβ and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. PLoS Pathogens. 2014;10(10):e1004426. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426

20. Hameed I, Masood SR, Malik PA, et al. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by

influencing the gene expression. Gene. 2018;661:51-59. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.095

21. Shete AR, Joseph R, Vijayan NN, et al. Association of single nucleotide gene polymorphism at Interleukin-1b +3954, -511, and -31 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis in dravidian ethnicity. Journal Periodontology. 2010;81(1):62-69. DOI: https://doi.org/10.1902/jop.2009.090256

22. de Fraia Pinto L, Compri CM, Fornari JV, et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. Liver International. 2010;30(4):603-610. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x

23. Rajan S, Ye J, Bai S, et al. NF-kappaB, but not p38 MAP kinase, is required for TNF-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. Journal of Cellular Biochemistry. 2008;105(2):477-486. DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.21845

24. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. American Journal of Physiology – Advances in Physiology Education. 2014;38(1):20-24.
DOI: https://doi.org/10.1152/advan.00063.2013

25. Zhu J, Yang Y, Hu SG, et al. T-lymphocyte Kv1.3 channel activation triggers the NLRP3 inflammasome signaling pathway in hypertensive patients. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017;14(1):147-154.
DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2017.4490

26. Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Basic Research in Cardiology. 2018;113:5.
DOI: https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9

27. Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMS phenotypic transformation and proliferation in hypertension. Cell Death and Disease. 2017;8(10):e3074.
DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2017.470

28. Yamamoto Y, Ikeda K, Watanabe M, et al. Expression of adhesion molecules in cultured human nasal mucosal microvascular endothelial cells activated by interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha: effects of dexamethasone. International Archives of Allergy and Immunology. 1998;117(1):68-77.
DOI: https://doi.org/10.1159/000023992

29. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2021;60(2):175-199. DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9

30. Mendonça SA, Teixeira FG, Oliveira KM, et al. Stady of the association between the interleukin-1β c3954C>T polymorphism and periodontitis in a population sample from Bahia, Braxil. Contemporary Clinical Dentistry. 2015;6(2):176-182. DOI: https://doi.org/10.410310976-237x.156040

31. Béguin E.P, van den Eshof BL, Hoogendijk AS, et al. Integrated proteomic analysis of tumor necrosis factor α and interleukin 1β-induced endothelial inflammation. Journal of. Proteomics. 2019;192:89-101.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.08.011

32. Bai B, Yang Y, Wang QI, et al. NLRP3 Inflammasome in endothelial dysfunction. Cell Death and Disease. 2020;11:776.
DOI: https://doi.org/10.1038/341419-020-02985-x

33. Kluger MS. Vascular endothelial cell adhesion and signaling during leukocyte recruitment. Advances in Dermatology. 2004;20:163-201.

34. Gao H, Zhang Q, Chen J, et al. Porcine Il-6, IL-1β, and TNF-α regulate the expression of pro-inflammatory-related genes and tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. Xenotransplantation. 2018;25(5):e12408. DOI https://doi.org/10.1111/xen.12408

References

1. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? International Journal of Hypertension. 2019;2019:3159283. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/3159283

2. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. Cytokine. 2019;122:154215. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.009

3. De Miguel C, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging Role of the Inflammasome and Pyroptosis in Hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(3):1064. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22031064

4. Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ, Nogueira A, et al. Interleukin-1β genotype and circulating levels in cancer patients: Metastatic status and pain perception. Clinical Biochemistry. 2014;47(13-14):1209-1213. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.009

5. Wu JF, Song SH, Lee CS, et al. Clinical predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis virus infection from children to adults.

Journal of Infectious Diseases. 2018;217(9):1408-1416. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiy048

6. Ponce-Gallegos MA, Ramos-Martínez E, García-Carmona A, et al. Genetic susceptibility to antisynthetase syndrome associated with single-nucleotide variants in the IL1B gene that lead variation in IL-1b serum levels. Frontiers in Medicine. 2020;7:547186. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2020.547186

7. Wang X, Jiang F, Liang Y, et al. Interleukin-1b-31C/T and -511T/C Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in Chinese Han Population. PLoS ONE. 2014;9(9):e106919. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106919

8. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. European Journal of Clinical Investigation. 1992;22(6):396-402. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x

9. Pani P, Tsilioni I, McGlennen R, et al. IL-1B (3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1β (GCF) levels in periodotitis. Journal Periodontal Research. 2021;56(3):501-511. DOI: https://doi.org/10.1111/jre.12850

10. Verma D, Särndahl E, Andersson H, et al. The Q705K Polymorphism in NLRP3 Is a Gain-of-Function Alteration Leading to Excessive Interleukin-1b and IL-18 Production. PLoS ONE. 2012;7(4):e34977. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034977

11. Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, et al. Polymorphisms of inflammatory markes and risk of essential hypertension in Tatars from Russia. Clinical and Experimental Hypertension. 2015;37(5):398-403. DOI: https://doi.org/10.3109/10641963.2014.987394

12. Shamonina TI, Radaeva OA, Novikova LV. Polymorphism of genes of IL-1β in arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Fundamental'nyye issledovaniya. 2014;10:1195-1198. Russian.

13. Huang G, Niu T, Peng S, et al. Association between the interleukin-1B C-511T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population. Immunology Letters. 2004;91(2-3):159-162. DOI: https://doi.org/10.1016/j.imlet.2003.11.009

14. Yanagisawa A, Suzuki K, Kimura A, et al. Possible protective effect of serum b-carotene levels on the association between interleukin-1B C-31T polymorphism and hypertension in a Japanese population. Clinical Nutrition. 2009;28(2):198-202. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.01.020

15. Goracy J, Goracy I, Safranow K, et al. Lack of Association of Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms with Angiographically Documented Coronary Artery Disease: Demonstration of Association with Hypertension in the Polish Population. Archives of Medical Research. 2011;42(5):426-432. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.08.002

16. Lin RCY, Morris BJ. Association analysis of polymorphisms at the interleukin-1 locus in essential hypertension. American Journal of Medical Genetics. 2002;107(4):311-316. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.10177

17. Conen D, Cheng S, Steiner LL, et al. Association of 77 Polymorphisms in 52 Candidate Genes with Blood Pressure Progression and Incident Hypertension: The Women's Genome Health Study. Journal of Hypertension. 2009;27(3):476-483. DOI: https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32832104c8

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Pressure. 2018;27(6):314-340. DOI: https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177

19. Zhang G, Zhou B, Li S, et al. Allele-specific induction of IL-1β expression by C/EBPβ and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. PLoS Pathogens. 2014;10(10):e1004426. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426

20. Hameed I, Masood SR, Malik PA, et al. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by influencing the gene expression. Gene. 2018;661:51-59. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.095

21. Shete AR, Joseph R, Vijayan NN, et al. Association of single nucleotide gene polymorphism at Interleukin-1b +3954, -511, and -31 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis in dravidian ethnicity. Journal Periodontology. 2010;81(1):62-69. DOI: https://doi.org/10.1902/jop.2009.090256

22. de Fraia Pinto L, Compri CM, Fornari JV, et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. Liver International. 2010;30(4):603-610. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x

23. Rajan S, Ye J, Bai S, et al. NF-kappaB, but not p38 MAP kinase, is required for TNF-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. Journal of Cellular Biochemistry. 2008;105(2):477-486. DOI: https://doi.org/10.1002/jcb.21845

24. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. American Journal of Physiology – Advances in Physiology Education. 2014;38(1):20-24.
DOI: https://doi.org/10.1152/advan.00063.2013

25. Zhu J, Yang Y, Hu SG, et al. T-lymphocyte Kv1.3 channel activation triggers the NLRP3 inflammasome signaling pathway in hypertensive patients. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017;14(1):147-154.
DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2017.4490

26. Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Basic Research in Cardiology. 2018;113:5.
DOI: https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9

27. Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMS phenotypic transformation and proliferation in hypertension. Cell Death and Disease. 2017;8(10):e3074.
DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2017.470

28. Yamamoto Y, Ikeda K, Watanabe M, et al. Expression of adhesion molecules in cultured human nasal mucosal microvascular endothelial cells activated by interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha: effects of dexamethasone. International Archives of Allergy and Immunology. 1998;117(1):68-77.
DOI: https://doi.org/10.1159/000023992

29. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2021;60(2):175-199.
DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9

30. Mendonça SA, Teixeira FG, Oliveira KM, et al. Stady of the association between the interleukin-1β c3954C>T polymorphism and periodontitis in a population sample from Bahia, Braxil. Contemporary Clinical Dentistry. 2015;6(2):176-182. DOI: https://doi.org/10.410310976-237x.156040

31. Béguin E.P, van den Eshof BL, Hoogendijk AS, et al. Integrated proteomic analysis of tumor necrosis factor α and interleukin 1β-induced endothelial inflammation. Journal of. Proteomics. 2019;192:89-101.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.08.011

32. Bai B, Yang Y, Wang QI, et al. NLRP3 Inflammasome in endothelial dysfunction. Cell Death and Disease. 2020;11:776.
DOI: https://doi.org/10.1038/341419-020-02985-x

33. Kluger MS. Vascular endothelial cell adhesion and signaling during leukocyte recruitment. Advances in Dermatology. 2004;20:163-201.

34. Gao H, Zhang Q, Chen J, et al. Porcine Il-6, IL-1β, and TNF-α regulate the expression of pro-inflammatory-related genes and tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. Xenotransplantation. 2018;25(5):e12408. DOI https://doi.org/10.1111/xen.12408

Статья поступила в редакцию 19 апреля 2022 г.
Поступила после доработки 21 июля 2022 г.
Принята к печати 5 сентября 2022 г.

Received 19 April 2022
Revised 21 July 2022
Accepted 5 September 2022

Информация об авторах

Людмила Владимировна Топчиева, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail: topchieva67@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8697-2086.

Ирина Валерьевна Курбатова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail: irina7m@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7620-7065.

Ирина Евгеньевна Малышева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3583-0218.

Виктория Алексеевна Корнева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail:

vikkorneva@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2231-4695.
Анна Владимировна Топчиева, студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: topchiev98@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5707-1104.

Information about the authors

Ludmila V. Topchieva, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia, E-mail: topchieva67@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8697-2086.
Irina V. Kurbatova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia, E-mail: irina7m@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7620-7065.
Irina E. Malysheva, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia, E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3583-0218.
Viktoria A. Korneva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia, E-mail: vikkorneva@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2231-4695.
Anna V. Topchieva, Student, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: topchiev98@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5707-1104.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
PHARMACOLOGY

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-5 **УДК 616.345-008.87-085-092.9:615.322**

Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом

В.А. Королев[1], О.А. Медведева[1], В.А. Ряднова[1], А.В. Шевченко[1], О.В. Шеховцова[2], И.В. Королев[1], Е.В. Королев[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
[2] Общество с ограниченной ответственностью «ВитаЛаб», 2-й Моковский проезд, д. 11, г. Курск, 305007, Российская Федерация
Автор для переписки: А.В. Шевченко (alina7227@mail.ru)

Резюме

Актуальность: При воздействии на макроорганизм пестицидов происходят качественные и/или количественные изменения состава микробиоценоза – дисбиоз. В результате такого действия усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и нарушается работа системы антиоксидантной защиты (АОЗ). **Цель исследования:** Изучение состояния микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс при субхронической интоксикации тирамом и коррекции витамином Е и облепиховым маслом. **Материалы и методы:** Формировался дисбиоз при введении животным тирама, в роли антиоксидантов использовался витамин Е и облепиховое масло. Изучали состав мукозной микрофлоры толстой кишки, активность ферментов АОЗ колоноцитов (по содержанию супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ)) и состояние ПОЛ (по содержанию диеновых коньюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА)). **Результаты:** Введение тирама способствовало снижению количества бифидобактерий в 3 раза ($p<0,001$), лактобацилл в 2,5 раза ($p<0,001$), эшерихий с нормальной ферментативной активностью в 2,2 раза ($p<0,001$), эшерихий со сниженной ферментативной активностью в 2,8 раза ($p<0,001$), энтеробактеров в 1,8 раза ($p<0,001$), сальмонелл в 1,7 раза ($p<0,01$), цитробактеров в 1,75 раза ($p<0,01$), коагулазонегативных стафилококков в 2,1 раза ($p<0,001$), энтерококков в 1,5 раза ($p<0,05$). Отмечено снижение активности КАТ в 1,9 раза ($p<0,001$), СОД в 2,3 раза ($p<0,001$), увеличение концентрации МДА в 2,6 раза ($p<0,001$), ДК в 2,4 раза

(p<0,001). Использование витамина Е способствовало увеличению количества лактобактерий в 1,4 раза (p<0,05), уменьшению числа энтеробактеров, морганелл, ацинетобактеров в 1,5 раза (p<0,05), 2 раза (p<0,001) и 1,8 раза (p<0,01) соответственно. Установлено снижение содержания МДА в 3 раза (p<0,001), ДК в 2,4 раза (p<0,001), увеличение активности КАТ в 1,5 раза (p<0,01), СОД в 1,6 раза (p<0,001). Применение облепихового масла привело к уменьшению количества энтеробактеров в 1,6 раза (p<0,01), морганелл в 2,3 раза (p<0,001), ацинетобактеров в 2 раза (p<0,001). Отмечено увеличение активности КАТ в 1,4 раза (p<0,05), СОД в 1,6 раза (p<0,001), уменьшение концентрации МДА в 2,9 раза (p<0,001), ДК в 1,9 раза (p<0,001). **Заключение:** Применение витамина Е и облепихового масла способствует повышению защитных свойств организма при экологическом дисбиозе в эксперименте.
Ключевые слова: микробиоценоз толстой кишки; экологический дисбиоз; тирам; система антиоксидантной защиты; перекисное окисление липидов; витамин Е; облепиховое масло

Для цитирования: Королев ВА, Медведева ОА, Ряднова ВА, и др. Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):71-85. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-5

State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil

Vladimir A. Korolev[1], Olga A. Medvedeva[1], Vera A. Riadnova[1], Alina V. Shevchenko[1], Oksana V. Shekhovtsova[2], Ivan V. Korolev[1], Egor V. Korolev[1]

[1] Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia
[2] VitaLab,
11 2nd Mokovsky proezd, Kursk, 305007, Russia
Corresponding author: Alina V. Shevchenko (alina7227@mail.ru)

Abstract
Background: When the macroorganism is exposed to pesticides, qualitative and/or quantitative changes in the microbiocenosis composition occur – dysbiosis. As a result of this action, lipid peroxidation is enhanced and work of the body's antioxidant system is disrupted. **The aim of the study:** To study the state of colon microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with subchronic thiram intoxication treated with vitamin E and sea buckthorn oil. **Materials and methods:** Animals in the experiment received thiram. Vitamin E and sea buckthorn oil were used as antioxidants. The composition of rat colon mucosal microflora was judged. The activity of antioxidant protection enzymes of colonocytes was studied by content of superoxide dismutase and catalase. The state of lipid peroxidation was assessed by content of diene conjugates and malondialdehyde. **Results:** The administration of thiram led to a decrease in the number of Bifidobacteria by 3 times (p<0.001),

Lactobacillus by 2.5 times (p<0.001), E. coli with normal enzymatic activity by 2.2 times (p<0.001), Escherichia with reduced enzymatic activity by 2.8 times (p<0.001), Enterobacter by 1.8 times (p<0.001), Salmonella by 1.7 times (p<0.01), Citrobacter by 1.75 times (p<0.01), coagulase-negative Staphylococci by 2.1 times (p<0.001), Enterococci by 1.5 times (p<0.05). There was a decrease in the activity of catalase by 1.9 times (p<0.001), superoxide dismutase by 2.3 times (p<0.001) and an increase in the concentration of malondialdehyde by 2.6 times (p<0.001), diene conjugates by 2.4 times (p<0.001). The use of vitamin E contributed to an increase in the number of Lactobacillus by 1.4 times (p<0.05), a decrease in the number of Enterobacter, Morganella and Acinetobacter by 1.5 times (p<0.05), 2 times (p<0.001) and 1.8 times (p<0.01), respectively. A decrease in the content of malondialdehyde by 3 times (p<0.001), diene conjugates by 2.4 times (p<0.001) and an increase in the activity of catalase by 1.5 times (p<0.01), and superoxide dismutase by 1.6 times (p<0.001) was found. The use of sea buckthorn oil led to a decrease in the number of Enterobacter by 1.6 times (p<0.001), Morganella by 2.3 times (p<0.001), and Acinetobacter by 2 times (p<0.001). An increase in the activity of catalase by 1.4 times (p<0.05), superoxide dismutase by 1.6 times (p<0.001) and a decrease in the concentration of malondialdehyde by 2.9 times (p<0.001), diene conjugates by 1.9 times (p<0.001). **Conclusion:** The use of E and sea buckthorn oil increase protective properties of body during experimental dysbiosis.
Keywords: colon microbiocenosis; ecological dysbiosis; thiram; antioxidant system; lipid peroxidation; vitamin E; sea buckthorn oil

For citation: Korolev VA, Medvedeva OA, Riadnova VA, et al. State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):71-85. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-5

Введение. В организме человека микробиота выступает особым «экстракорпоральным микробным органом», прямо или косвенно участвующим практически во всех физиологических функциях [1, 2, 3]. При воздействии на макроогранизм различных экзогенных ксенобиотиков происходят качественные и/или количественные изменения состава микробиоценоза – состояние, называемое дисбиозом [4, 5]. В результате такого действия также усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и развивается адаптационный стресс неспецифического характера, что приводит к нарушению работы системы антиоксидантной защиты (АОЗ) как характерной реакции организма на различного рода воздействия [6, 7].

В современном мире большой интерес вызывают ксенобиотики-поллютанты, в частности фунгицидные препараты, одним из которых является тетраметилтиурамдисульфид (тирам, ТМТД). Данный препарат высокотоксичен, обладает способностью сохраняться в продуктах первичной переработки сельскохозяйственных культур, поэтому является опасным для организма человека и животных. Тирам экологически опасен, невзирая на его высокую экономическую эффективность применения. Фунгицидные препараты на основе тирама нашли свое применение в борьбе с такими заболеваниями растений, как антракоз и аскохитоз, а также используются для исключения плесневения семян [8, 9]. Согласно классификации опасности фунгицидов, препараты на основе тирама относятся к 3 классу опасности для человека [10]. При попадании в организм с продуктами переработки агрокультур могут оказывать влияние на желудочно-кишечный тракт, особенно на микрофлору толстой кишки [11].

Для коррекции изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса макроорганизма, вызванных воздействием ксенобиотиков, целесообразно использовать антиоксидантные препараты [12], среди которых можно выделить широко используемый витамин Е и растительный антиокси-

дант облепиховое масло. Витамин Е применяется как антиоксидант, который препятствует образованию свободных радикалов, то есть является защитником клеточных мембран от перекисного окисления. В настоящее время установлено, что витамин Е играет важную роль в функционировании нервной ткани, обладает способностью предупреждать развитие апоптоза клеток в условиях окислительного стресса, обладает иммуномодулирующим, антипролиферативным, антиангиогенным действием [13]. Облепиховое масло является ценным источником водо- и жирорастворимых витаминов, а также микроэлементов, флавоноидов и каротиноидов [14].

Цель исследования. Изучение состояния микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс при субхронической интоксикации тирамом и коррекции витамином Е и облепиховым маслом.

Материалы и методы исследования. В эксперимент были взяты 150 крыс популяции Вистар массой 200-220 грамм. Для выполнения эксперимента животных разделили на 5 групп по 30 особей в каждой. Первая группа являлась контрольной, в нее входили здоровые интактные крысы (группа «контроль (интактные)»), забой производили через 28 суток. Животным второй группы моделировали субхроническую интоксикацию (группа «тирам 28 суток»), забой производили через 28 суток. Крысы получали пестицид тирам (Cas Number: 137-26-8) чистотой 97% (Sigma-Aldrich, USA) вместе с гранулированным кормом 1 раз в день утром в дозе 1/50 LD50 (1,6 мг) на протяжении четырех недель [15, 16]. При этом кормовые гранулы измельчали, после чего добавляли навеску пестицида, перемешивали, добавляли 2 мл дистиллированной воды и сушили образовавшиеся гранулы на воздухе в течение 12 часов. Третью группу составили животные, получавшие пестицид тирам с кормом 1 раз в сутки в течение 28 дней, после чего их переводили на стандартный пищевой рацион на 30 дней (группа «контроль (стандартный рацион)»), забой производили через 58 суток. У животных четвертой группы моделировали субхроническую интоксикацию на протяжении 28 суток, с последующим применением per os антиоксиданта витамина Е (Альфа-Токоферола Ацетат, ЭКОлаб ЗАО (Россия)) в дозе 8,58 мг/кг в течение 30 дней (группа «витамин Е»), забой производили через 58 суток. У животных пятой группы моделировали субхроническую интоксикацию на протяжении 28 суток, с последующим применением per os антиоксиданта облепихового масла (Облепихи масло, Вифитех ЗАО (Россия)) в дозе 0,78 мг/кг в течение 30 дней (группа «облепиховое масло»), забой производили через 58 суток.

Расчет доз проводили следующим образом. Витамин Е. В перерасчете на 1 кг веса человека необходимо 1,43 мг/кг препарата. Коэффициент пересчета дозы с отдельного животного на человека составляет 39,0. Для крысы массой 200 грамм коэффициент пересчета составляет 6,5. Следовательно, терапевтическая доза витамина Е для крыс составляет: (1,43* 39) /6,5 = 8,58 мг/кг. Облепиховое масло. В пересчете на 1 кг веса человека данного препарата необходимо 0,13 мг/кг. Коэффициент пересчета дозы с отдельного животного на человека составляет 39,0. Для крысы массой 200 грамм коэффициент пересчета составляет 6,5. Поэтому терапевтическая доза облепихового масла для крыс составляет: (0,13*39) /6,5 = 0,78 мг/кг [16].

Экспериментальное исследование проводили, соблюдая требования, изложенные в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Протокол заседания регионального этического комитета № 4 от 30 ноября 2017 г. Забой животных осуществляли декапитацией под эфирным наркозом.

После окончания эксперимента у животных всех опытных групп оценивали микроэкологическое состояние муцинового слоя толстой кишки, состояние ПОЛ и АОЗ в колоноцитах животных.

Исследование микрофлоры слизистой оболочки толстой кишки животных проводили по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова и выражали в lg КОЕ/г массы биологического материала [17]. Для подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) применяли следующую формулу:

$$K = \frac{E}{k \times v \times n}$$

K – колониеобразующая единица lg КОЕ/г), E – общее количество бактерий, k – количество внесённого материала (мл), v – количество чашек Петри, n – разведение (10^{-2}, 10^{-4}).

Посев производили на чашки Петри из максимального разведения, где наблюдался рост не менее 10 колоний микроорганизмов [18, 19, 20]. Используя масс-спектрометр Maldi Biotyper Microflex (Bruker) идентифицировали микроорганизмы.

Антиоксидантные свойства колоноцитов оценивали по стандартной методике путем гомогенизации 100 мг участка толстой кишки в 1 мл 0,1 М калий-фосфатного буфера (pH 7,4), предварительно охлажденного до 0°С, в соотношении ткань-буфер 1:6.

Активность ферментов системы АОЗ изучали по содержанию супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) биохимическим методом в микропланшетном формате с помощью анализатора Clima RAC (Испания).

Для определения активности КАТ использовался диапазон измерения от 2 до 35 нмоль/мин/мл. Чувствительность – 2 нмоль/мин/мл. Длина волны измерения 540 нм. Анализ основан на реакции фермента с метанолом в присутствии H_2O_2. Образующийся в реакции формальдегид детектируется колориметрически при взаимодействии с хромогеном 4-амино-3-гидразин-5-меркапто-1,2,4-триазол (Пурпальд), при котором происходит изменение бесцветной окраски на фиолетовую.

Активность СОД определяли биохимическим методом с использованием тетразолиевой соли для выявления супероксидных радикалов, образованных ксантин оксидазой и гипоксантином при длине волны измерения 440-460 нм.

Состояние ПОЛ оценивали по содержанию диеновых коньюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Содержание ДК определяли спектрофотометрическим методом. К исследуемым образцам объемом 0,5 мл, разведенным 5мМ ТРИС-HCl буфером с pH 7,6 в соотношении 1:19, добавляли экстрагирующую смесь гептана с изопропиловым спиртом (1:1 по объему) в количестве 4,5 мл. Далее активным встряхиванием в течение 5 минут пробы тщательно перемешивали, после чего отстаивали до образования четкой границы между фазами. Затем отбирали гептановую (верхнюю) фазу в количестве 0,5 мл и добавляли к ней 96^0 этиловый спирт в количестве 2,5 мл. В кювете с длиной оптического пути 10 мм определяли оптическую плотность раствора против этилового спирта с гептаном (соотношение 5:1) при длине волны 233 нм с помощью биохимического анализатора Clima RAC (Испания). С учетом разведения с использованием молярного коэффициента светопоглощения на указанной длине волны (ε=2,2×10^5 M^{-1}×$см^{-1}$) производили расчет концентрации диеновых конъюгатов.

Для определения концентрации МДА использовался метод конкурентного ингибирования с применением иммуноферментного анализа при длине волны 450 нм. Моноклональные антитела, специфичные к МДА, были предварительно нанесены на микропланшет. Реакция конкурентного ингибирования запускается между меченым биотином МДА и немеченым МДА с предварительно нанесенными антителами, специфичными к МДА. После инкубации несвязанный конъюгат смывали. Далее авидин, конъюгированный пероксидазой хрена (HRP), добавляли в каждую лунку микропланшета и инкубировали с помощью микропланшетного ридера Varioscan Flash (Thermo Fisher Scientific, USA). Количество связавшегося конъюгата HRP обратно пропорционально концентрации МДА в образце. Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации МДА в образце.

Показатели активности системы АОЗ и состояния ПОЛ исследовали с помощью следующих коммерческих наборов: Catalase Assay Kit, 707002, 96 тестов (Cayman Chemical, USA); Superoxide Dismutases Assay Kit, 706002, 96 тестов (Cayman Chemical, USA); CEA597Ge ELISA Kit for Malondialdehyde (MDA) (Cloud-Clone Corp., USA) и CEA634Ge ELISA Kit for Diene Conjugates (Cloud-Clone Corp., USA).

Результаты эксперимента статистически обрабатывали в программе «STATISTICA 13.0» (Stat Soft, USA). Проводилась проверка на нормальность распределения признака, с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. Если полученные p для данного статистического теста были выше критического (p=0,05), то распределение считали, подчиняющемся закону нормального распределения. Из этого следовало, что для дальнейшего статистического анализа использовались параметрические методы обсчета данных. При описании количественных признаков использовались параметры нормального распределения: среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения (±m), стандартное отклонение (σ), дисперсия (σ^2). Для проверки статистических гипотез использовали критерий Стьюдента (t). Пороговый уровень статистической значимости принимали равный 0,05.

Результаты и их обсуждение. Согласно современным данным, тирам относится к группе ксенобиотиков, нарушающих многоуровневые системы гомеостаза. Одним из ключевых аспектов негативного влияния тирама на макроорганизм является его общетоксическое действие, способность концентрироваться и передаваться по трофическим цепям, что может играть роль в развитии патологических состояний как напрямую, за счет кумулятивного эффекта, так и опосредованно, вследствие влияния на состояние желудочно-кишечного тракта [10]. Поэтому первым этапом работы было изучение влияния введения тирама в течение 28 суток на микроэкологическое состояние толстой кишки крыс (Табл. 1).

Таблица 1

Микроэкологический состав муцинового слоя толстой кишки крыс при применении тирама

Table 1

The composition of colon mucosal microbiota in rats under thiram administration

Идентифицированные микроорганизмы (lg KOE/г)	Контроль (интактные)	Тирам 28 сут.
Лактобактерии	6,32±0,66	2,50±0,25***
Бифидобактерии	8,95±1,29	3,00±0,27***
Эшерихии с нормальной ферментативной активностью	4,75±0,60	2,18±0,18***
Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	3,10±0,44	1,11±0,11***
Энтеробактеры	2,21±0,24	1,21±0,08***
Сальмонеллы	3,67±0,46	2,16±0,27**
Цитробактеры	1,89±0,26	1,08±0,11**
Клебсиеллы	0±0	0±0
Морганеллы	1,05±0,12	0±0***
Ацинетобактеры	0±0	0±0
Энтерококки	1,57±0,16	1,04±0,12*
Стафилококки коагулазоотрицательные	2,32±0,29	1,10±0,13***
Стафилококки золотистые	0±0	0±0
Протеи	0±0	0±0
Грибы рода Candida	2,59±0,31	0±0***

Примечание: * p<0,05 по сравнению с группой «контроль (интактные)», ** p<0,01 по сравнению с группой «контроль (интактные)», *** p<0,001 по сравнению с группой «контроль (интактные)».
Note: * p<0.05 compared with the control (intact) group, ** p<0.01 compared with the control (intact) group, *** p<0.001 compared with the control (intact) group.

Достоверное снижение значений определяемого показателя было зафиксировано в отношении облигатных симбионтов толстой кишки: бифидобактерий в 3 раза (p<0,001) с lg 8,95±1,29 до lg 3,00±0,27, лактобацилл в 2,5 раза (p<0,001) с lg 6,32±0,66 до lg 2,50±0,25, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью в 2,2 раза (p<0,001) с lg 4,75±0,60 до lg 2,18±0,18, эшерихий со сниженной ферментативной активностью в 2,8 раза (p<0,001) с lg 3,10±0,44 до lg 1,11±0,11.

На фоне введения тирама в течение 28 суток отмечалось снижение количества условно-патогенных энтеробактерий: энтеробактеров в 1,8 раза (p<0,001), сальмонелл в 1,7 раза (p<0,01) и цитробактеров в 1,75 раза (p<0,01).

Содержание факультативных грамположительных бактерий характеризовалось уменьшением значений определяемого показателя для коагулазонегативных стафилококков до lg 1,10±0,13 против lg 2,32±0,29 (в 2,1 раза (p<0,001)) и для энтерококков до lg 1,04±0,12 против lg 1,57±0,16 в контроле (в 1,5 раза (p<0,05)).

Бактерии рода Morganella и грибы рода Candida в микробиоценозе описываемой опытной группы не обнаружены.

Многочисленные исследования доказали важность и уникальность микробиома в жизнедеятельности человека. Микробиом кишечника выполняет тесновзаимосвязанные функции: защитную, метаболическую, иммунную, эпигенетическую и др., Кишечная микробиота играет важнейшую роль в становлении и поддержании иммунитета. Поэтому изменения качественного и количественного состава сообщества микроорганизмов толстой кишки могут привести к ряду воспалительных заболеваний кишечника, заболеваниям печени, ожирению, пищевой аллергии и др. [21, 22, 23].

Активные формы кислорода, образующиеся при воздействии на макроорганизм экзогенных факторов, инициируют процессы перекисного окисления липидов, которые играют важнейшую роль в функционировании клеток и тканей, а также развитии многих заболеваний [24]. Фактором, останавливающим развитие окислительного стресса, является система антиоксидантной защиты организма, главной функцией которой является поддержание баланса между анти- и прооксидантными системами [25].

Состояние антиоксидантной защиты в толстой кишке крыс оценивали, определяя активность каталазы и супероксиддисмутазы (Табл. 2).

Таблица 2

Активность ферментов АОЗ и содержание продуктов ПОЛ в колоноцитах при введении тирама

Table 2

Activity of antioxidant protection enzymes and content of lipid peroxidation products in colonocytes under thiram administration

Показатель	Контроль (интактные)	Тирам 28 сут.
КАТ (мкат/Л)	9,66±0,97	4,98±0,52***
СОД (у.е.)	12,85±1,28	5,48±0,61***
МДА (ммоль/л)	0,95±0,10	2,44±0,25***
ДК (у.е.)	0,30±0,04	0,71±0,08***

Примечание: * p<0,05 по сравнению с группой «контроль (интактные)», ** p<0,01 по сравнению с группой «контроль (интактные)», *** p<0,001 по сравнению с группой «контроль (интактные)».
Note: * p<0.05 compared with the control (intact) group, ** p<0.01 compared with the control (intact) group, *** p<0.001 compared with the control (intact) group.

При введении тирама в течение 28 суток отмечалось снижение активности каталазы в 1,9 раза (p<0,001) относительно контрольной группы. Активность СОД достоверно сократилась с 12,85±1,28 в контроле до 5,48±0, 61, то есть в 2,3 раза (p<0,001). В ходе исследования зарегистрировано увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов: МДА в 2,6 раза (p<0,001), а ДК – в 2,4 раза (p<0,001) (Табл. 2).

Активация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения концентрации ферментов антиоксидантной системы приводит к повреждению структурных компонентов клеточных мембран [26].

По мнению ряда авторов, состояние дисбиоза не нуждается в коррекции ввиду высоких адаптационных возможностей макроорганизма и его способности к саморегуляции [27]. В связи с вышесказанным, следующим этапом работы явилось изучение состояния микробиоценоза толстой кишки и биохимических показателей колоноцитов в отсутствии терапии, когда животные после интоксикации были переведены на стандартный пищевой режим.

Отсутствие коррекции изменений качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки крыс, вызванных применением тирама в течение 28 суток (группа «контроль (стандартный рацион)»), способствовало заселению данного биотопа облигатными симбионтами (Табл. 3).

Таблица 3

Микроэкологический состав муцинового слоя толстой кишки крыс при применении витамина Е и облепихового масла

Table 3

The composition of colon mucosal microbiota in rats under vitamin E and sea buckthorn oil administration

Идентифицированные микроорганизмы (lg КОЕ/г)	Тирам 28 сут.	Контроль (стандартный рацион)	Витамин Е	Облепиховое масло
Лактобактерии	2,50±0,25	4,27±0,45^{XXX}	5,94±0,50*	5,26±0,70
Бифидобактерии	3,00±0,27	6,22±0,88^{XXX}	6,87±0,72	6,88±0,86
Эшерихии с нормальной ферментативной активностью	2,18±0,18	3,56±0,43^{XX}	4,77±0,50	4,12±0,56
Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	1,11±0,11	4,13±0,50^{XXX}	4,25±0,66	2,87±0,42
Энтеробактеры	1,21±0,08	2,85±0,30^{XXX}	1,87±0,26*	1,83±0,18**
Сальмонеллы	2,16±0,27	4,32±0,45^{XXX}	4,52±0,55	3,96±0,50
Цитробактеры	1,08±0,11	2,55±0,35^{XXX}	2,37±0,27	2,18±0,24
Клебсиеллы	0±0	2,98±0,30^{XXX}	2,34±0,23	2,14±0,31
Морганеллы	0±0	3,18±0,37^{XXX}	1,56±0,20***	1,38±0,14***
Ацинетобактеры	0±0	2,22±0,31^{XXX}	1,25±0,15**	1,13±0,12***
Энтерококки	1,04±0,12	2,73±0,28^{XXX}	1,99±0,28	2,12±0,26
Стафилококки коагулазоотрицательные	1,10±0,13	3,10±0,39^{XXX}	3,17±0,33	3,05±0,35
Стафилококки золотистые	0±0	2,56±0,36^{XXX}	1,95±0,21	2,19±0,27
Протеи	0±0	2,73±0,34^{XXX}	2,27±0,24	2,29±0,34
Грибы рода Candida	0±0	3,05±0,38^{XXX}	3,85±0,44	2,94±0,34

Примечание: ^{X} p<0,05 по сравнению с группой «тирам 28 сут.», ^{XX} p<0,01 по сравнению с группой «тирам 28 сут.», ^{XXX} p<0,001 по сравнению с группой «тирам 28 сут.»; * p<0,05 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», ** p<0,01 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», *** p<0,001 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)».

Note: ^{X} p<0.05 compared with the group "thiram 28 days", ^{XX} p<0.01 compared with the group "thiram 28 days", ^{XXX} p<0.001 compared with the group "thiram 28 days"; * p<0.05 compared with the control group (standard diet), ** p<0.01 compared with the control group (standard diet), *** p<0.001 compared with the control group (standard diet).

Содержание лактобактерий возросло в 1,7 раза (p<0,001) с lg 2,50±0,25 в группе «тирам 28 суток» до lg 4,27±0,45 в группе «контроль (стандартный рацион)», а бифидобактерий – в 2,1 раза (p<0,001) с lg 3,00±0,27 до lg 6,22±0,88. В отношении кишечной палочки также отмечено увеличение значения определяемого показателя, при этом удельное содержание эшерихий с нормальной ферментативной активностью

в 1,6 раза (p<0,01) выше, чем в контроле, тогда как число кишечных палочек со сниженной ферментативной активностью превысило значения в контрольной группе в 3,7 раза (p<0,001).

Количество энтеробактеров и цитробактеров возросло в 2,3 и 2,4 раза (p<0,001) соответственно по отношению к группе «тирам 28 суток». Численность Salmonella spp. увеличилось в 2 раза (p<0,001) и составило lg 4,32±0,45 против lg 2,16±0,27 в контрольной группе. Родовое разнообразие грамотрицательных бактерий в составе микробиоценоза толстой кишки расширилось за счет отсутствовавших в группе «тирам 28 суток» клебсиелл (lg 2,98±0,30), морганелл (lg 3,18±0,37), ацинетобактера (lg 2,22±0,31) и протея (lg 2,73±0,34).

Численность грамположительных бактерий характеризовалась увеличением количества энтерококков в 2,3 раза (p<0,001) (с lg 1,04±0,12 в контроле до lg 2,73±0,28 в опытной группе) и коагулазоотрицательных стафилококков в 2,8 раза (p<0,001) (с lg 1,10±0,13 до lg 3,10±0,39).

Кроме того, в составе микробиоценоза толстой кишки животных опытной группы выявлены не зарегистрированные в контроле Staphylococcus aureus в количестве lg 2,56±0,36 и грибы рода Candida, lg КОЕ/г которых составил 3,05±0,38.

Таким образом, согласно полученным данным в исследуемой группе животных, находящихся на стандартном рационе, после интоксикации тирамом отмечено, что отсутствие коррекции, вызванных тирамом нарушений привело к усугублению состояния дисбиоза в виде увеличения колонизации толстой кишки условно-патогенными микроорганизмами.

Следует отметить, что у крыс при отсутствии коррекции нарушений показателей антиоксидантных свойств колоноцитов (группа «контроль (стандартный рацион)») не было зарегистрировано статистически достоверных изменений КАТ, СОД, МДА и ДК по отношению к группе «тирам 28 суток» (Табл. 4).

Таблица 4

Активность ферментов АОЗ и содержание продуктов ПОЛ в колоноцитах при применении витамина Е и облепихового масла

Table 4

Activity of antioxidant protection enzymes and content of lipid peroxidation products in colonocytes under vitamin E and sea buckthorn oil administration

Показатель	Тирам 28 сут.	Контроль (стандартный рацион)	Витамин Е	Облепиховое масло
КАТ (мкат/Л)	4,98±0,52	5,96±0,61	9,12±0,83**	8,44±0,85*
СОД (у.е.)	5,48±0,61	7,06±0,71	11,22±0,98***	11,54±1,13***
МДА (ммоль/л)	2,44±0,25	2,04±0,21	0,68±0,08***	0,71±0,08***
ДК (у.е.)	0,71±0,08	0,60±0,06	0,25±0,03***	0,31±0,04***

Примечание: * p<0,05 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», ** p<0,01 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)», *** p<0,001 по сравнению с группой «контроль (стандартный рацион)».
Note: * p<0.05 compared with the control group (standard diet), ** p<0.01 compared with the control group (standard diet), *** p<0.001 compared with the control group (standard diet).

Коррекция витамином Е привела к увеличению количества облигатных представителей микробиоценоза толстой кишки – лактобактерий в 1,4 раза (p<0,05) с lg 4,27±0,45 в группе «контроль (стандартный рацион)» до lg 5,94±0,50 в опытной группе (таблица 3). При применении витамина Е отмечено уменьшение численности условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактеров, морганелл и ацинетобактеров в 1,5 раза (p<0,05), 2 раза (p<0,001) и 1,8 раза (p<0,01) соответственно.

Значения определяемого показателя в отношении других представителей микробиоценоза исследуемого биотопа не достигли статистической значимости.

В группе животных, получавших витамин Е, установлено достоверное снижение содержания МДА в 3 раза (p<0,001), ДК

в 2,4 раза (p<0,001) и увеличение активности ферментов АОЗ: активность каталазы повысилась с 5,96±0,61 в контроле до 9,12±0,83 в опытной группе (в 1,5 раза (p<0,01)), а супероксиддисмутазы – с 7,06±0,71 до 11,22±0,98 (в 1,6 раза (p<0,001)).

Согласно полученным результатам исследования, основной функцией витамина Е является защита клеток от свободных радикалов – антиоксидантная функция. Современные исследования также показывают, что витамин Е играет важную роль в регуляции активности ферментов, сигнальных путей и физиологических процессов [28].

Коррекция облепиховым маслом привела к достоверному снижению удельного содержания ряда условно-патогенных бактерий (Табл. 3). Количество микроорганизмов, принадлежащих роду Enterobacter, уменьшилось в 1,6 раза (p<0,01) с lg 2,85±0,30 в группе «контроль (стандартный рацион)» до lg 1,83±0,18 в опытной группе. Число морганелл было в 2,3 раза (p<0,001) ниже контрольных значений и составило lg 1,38±0,14. Отмечено снижение содержания бактерий рода Acinetobacter в 2 раза (p<0,001) по сравнению с контролем (с lg 2,22±0,31 до lg 1,13±0,12).

При применении облепихового масла выявлено увеличение количества лактобактерий, бифидобактерий, эшерихий с нормальной и со сниженной ферментативной активностью, однако различия между значениями определяемых показателей в контрольной и опытной группах не достигли уровня статистической значимости.

Высокое содержание каротина, каротиноидов и токоферола в составе облепихового масла обеспечивает его выраженные антиоксидантные свойства. В качестве источников флавоноидов облепиховое масло играет роль в нейтрализации перекисных процессов на инициирующей стадии [29].

Коррекция облепиховым маслом вызванных введением тирама нарушений привела к интенсификации процессов антиоксидантной защиты в ткани толстой кишки, что проявлялось в увеличении концентрации каталазы в 1,4 раза (p<0,05) (с 5,96±0,61 в группе «контроль (стандартный рацион)» до 8,44±0,85 в опытной группе) и супероксиддисмутазы в 1,6 раза (p<0,001) (с 7,06±0,71 до 11,54±1,13) (Табл. 4). Снижение процессов ПОЛ в ткани толстой кишки на фоне применения антиоксиданта облепихового масла сопровождалось уменьшением концентрации МДА до 0,71±0,08 против 2,04±0,21 в контроле, то есть в 2,9 раза (p<0,001). Содержание ДК оказалось ниже контрольных значений в 1,9 раза (p<0,001), что составило 0,31±0,04 против 0,60±0,06 в группе «контроль (стандартный рацион)».

Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают наличие у облепихового масла выраженных антиоксидантных свойств.

Анализируя полученные в эксперименте данные, следует отметить, что при применении облепихового масла зарегистрировано достоверное изменение 3 из 15 (энтеробактеры, морганеллы, ацинетобактеры) представителей толстокишечного микробиоценоза, в то время как использование витамина Е привело к восстановлению 4 представителей из 15 исследуемых (лактобактерии, энтеробактеры, морганеллы, ацинетобактеры). При изучении состояния антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов также отмечено более выраженное действие витамина Е в отношении восстановления исследуемых показателей КАТ, СОД, МДА и ДК.

Заключение. Результаты, полученные в ходе проведенного эксперимента, показывают влияние тирама на состояние динамического равновесия микробиоценоза толстой кишки и биохимические показатели колоноцитов. А именно, субхроническая интоксикация тирамом привела к уменьшению количества облигатных представителей толстокишечного микробиоценоза (бифидобактерий, лактобактобактерий, кишечной палочки) на фоне повышенного содержания условно-патогенных микроорганизмов. В том числе, накапливающиеся в условиях дисбиоза токсины и продукты метаболизма условно-патогенных

бактерий способны запускать развитие адаптационного синдрома, о чем свидетельствует увеличение продуктов перекисного окисления липидов (диеновых коньюгатов и малонового диальдегида). В то же время повышается количество активных форм кислорода, которые обладают повреждающим действием [7], в результате чего наблюдается снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы – декомпенсация антиоксидантной защиты макроорганизма.

Применение антиоксиданта витамина Е способствовало увеличению количества лактобактерий, а также уменьшению условно-патогенных представителей микробиома исследуемого биотопа. Использование антиоксиданта облепихового масла привело к снижению численности условно-патогенных бактерий в составе микробиоценоза толстой кишки и не оказывало ингибирующего влияния на состав облигатных симбионтов данного биотопа.

Использование витамина Е и облепихового масла в эксперименте способствовало активации ферментов антиоксидантной защиты в условиях снижения концентрации продуктов ПОЛ в колоноцитах.

Таким образом, высокая биологическая активность витамина Е и облепихового масла обеспечивает широкое применение данных антиоксидантов в качестве лекарственных средств и БАДов и имеет большие перспективы.

Информация о финансировании
Работа выполнена за счет средств Курского государственного медицинского университета.
Financial support
The study was carried out at the expenses of Kursk State Medical University.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et. al. Current understanding of the human microbiome. Nature Medicine. 2018;24(4):392-400. DOI: https://doi.org/10.1038/nm.4517
2. Селиверстов ПВ, Ситкин СИ, Радченко ВГ и др. *Saccharomyces boulardii* модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;2:4-18.
3. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, et. al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. Frontiers in Microbiology. 2018;9:432. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432
4. Лазебник ЛБ, Конев ЮВ. Микробиота, дисбиоз и возраст-зависимые заболевания. Клиническая геронтология. 2020;26(1-2):43-50 DOI: https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02043-050
5. Шокиров Б, Халимова Ю. Антибиотик-индуцированный дисбиоз микробиоты кишечника крыс и резистентность к сальмонеллам. Общество и инновации. 2021;4:94-100.
6. Красникова ЕН, Данилова ЛА. Активность супероксиддисмутазы у детей, больных псориазом. Медицина: теория и практика. 2019;4:282-283.
7. Никитина ОА. Активность реакций липопероксидации – антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор). Acta Biomedica Scientifica. 2020;5(6):124-132. DOI: https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.14
8. Максимова ВП, Усалка ОГ, Пацюркевич АА, и др. Влияние фунгицида тирама на сигнальные пути, вовлеченные в канцерогенез. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;10(3):100.
9. Королев ВА, Медведева ОА, Ряднова ВА, и др. Анализ объемов применения производных тирама в растениеводческом комплексе курской области. Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2020;28(2):103-111. DOI: https://doi.org/10.22363/2313-2310-2020-28-2-103-111
10. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. М; 2021.
11. Шевкопляс-Гурьева НА, Сивкова ГА. Применение пестицидов и их влияние на

окружающую среду и здоровье человека. Инновационная наука. 2020;12:15-16.

12. Иванова МК, Третьякова ЮД. Антиоксидантные препараты в хронофармакологическом подходе к терапии абстинентного синдрома. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2021;4-2(55):143-146. DOI: https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-4-2-143-146

13. Кулешова ОН, Теплый ДЛ, Теплый ДД. Коррекция α-токоферолом свободнорадикального дисбаланса крови и поведения пренатально стрессированных крыс. Журнал медико-биологических исследований. 2021;9(1):25-34. DOI: https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z040

14. Кукина ТП, Щербаков ДН, Геньш КВ, и др. Биоактивные компоненты эфирного экстракта древесной зелени облепихи *Hippophae rhamnoides* L. Химия растительного сырья. 2019;1:157-164. DOI: https://doi.org/10.1425 8/j cprm.2019014340

15. Белов ДА. Химические методы и средства защиты растений в лесном хозяйстве и озеленении: учебное пособие для студентов. М.: МГУЛ; 2003.

16. Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Медицина»; 2005.

17. Ефимов БА, Кафарская ЛИ, Коршунов ВМ. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002;4:72-78.

18. Воробьев АА, Несвижский ЮВ, Богданова ЕА, и др. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника крыс. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;3:61-65.

19. Воробьев АА, Несвижский ЮВ, Богданова ЕА, и др. Особенности микробиоценоза пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;6:3-7.

20. Несвижский ЮВ, Богданова ЕА, Зверев ВВ, и др. Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;3:57-60.

21. Малихова ОА, Карасев ИА, Давыдкина ТС, и др. Кишечный микробиом и колоректальный рак. Обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. 2019;10(4): 45-51.

22. Багиров НС, Петухов ИН, Дмитриев НВ, и др. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2018;3s1:56-69 DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69

23. Корниенко ЕА. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. Медицинский совет. 2020;10:92-100. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100

24. Гурова НЕ, Сумная ДБ, Садова ВА. Изменения системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная система (ПОЛ-АОС) при лечении коксартроза препаратами гиалуроновой кислоты. Sciences of Europe. 2019;35:43-46.

25. Тобоев ГВ, Алиев КИ. Влияние Мелаксена на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в эксперименте при хроническом одонтогенном остеомиелите челюстей. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019;11(4):118-126. DOI: https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-118-126

26. Исомадинова ГЗ, Бектемирова ЗО. Изменение интенсивности антиоксидантной и оксидантной систем в органах крыс с патологией печени. Forcipe. 2021;4(S1):476.

27. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396-425. DOI: https://doi.org/10.18786/2072-05-05-2018-46-5-396-425

28. Заболотнева АА, Шатова ОП, Микин ИЕ, и др. Регуляторная роль и потенциальные антиканцерогенные свойства некоторых активных форм витаминов и витаминоподобных веществ. Вопросы питания. 2022;91(1):53-64. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64

29. Аверьянова ЕВ, Школьникова МН, Рожнов ЕД, и др. Исследование биологической активности флавоноидов облепихового шрота с применением специфических биотест-систем. Химия растительного сырья. 2020;4:235-241. DOI: https://doi.org/10.14258/jcpim.2020048859

References

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et. al. Current understanding of the human microbiome. Nature Medicine. 2018;24(4):392-400. DOI: https://doi.org/10.1038/nm.4517

2. Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG, et al. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;2:4-18. Russian.

3. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, et. al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. Frontiers in Microbiology. 2018;9:432. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432

4. Lazebnik LB, Konev YuV. Microbiota, dysbiosis and age-related diseases. Clinical Gerontology. 2020;26(1-2):43-50. Russian. DOI: https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02043-050

5. Shokirov B, Khalimova Yu. Antibiotic-induced rat gut microbiota dysbiosis and salmonella resistance. Society and innovations. 2021;4:94-100. Russian.

6. Krasnikova EN, Danilova LA. Superoxide dismutase activity in children with psoriasis. Medicine: Theory and Practice. 2019;4:282-283. Russian.

7. Nikitina OA. Activity of Lipoperoxidation – Antioxidant Protection Reactions in Patients with HIV Infection (Review). Acta Biomedica Scientifica. 2020;5(6):124-132. Russian. DOI: https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.14

8. Maksimova VP, Usalka OG, Patsyurkevich AA, et al. Influence of thiram fungicide on signaling pathways involved in carcinogenesis. Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2020;10(3):100. Russian.

9. Korolev VA, Medvedeva OA, Ryadnova VA et al. Analysis of Thiram derivatives use in plant complex of the Kursk region. RUDN Journal of Ecology and Life Safety. 2020;28(2):103-111. Russian. DOI: https://doi.org/10.22363/2313-2310-2020-28-2-103-111

10. State catalogue of pesticides and agrochemicals permitted for use on the territory of the Russian Federation. Moscow; 2021. Russian.

11. Shevkoplyas-Gurieva NA, Sivkova GA. The use of pesticides and their impact on the environment and human health. Innovatsionnaya nauka. 2020;12:15-16. Russian.

12. Ivanova MK, Tretyakova YuD. Antioxidant drugs in the chronopharmacological approach to the treatment of withdrawal symptoms. International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2021;4-2(55):143-146. Russian. DOI: https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-4-2-143-146

13. Kuleshova ON, Teply DL, Teply DD. Correction of Free Radical Blood Imbalance and Behaviour in Prenatally Stressed Rats with α-Tocopherol. Journal of Medical and Biological Research. 2021;9(1):25-34. Russian. DOI: https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z040

14. Kukina TP, Shcherbakov DN, Gensh KV, et al. Bioactive components of ethereal extract of wood greening sea buckthorn *Hippophae rhamnoides* L. Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya. 2019;1:157-164. Russian. DOI: https://doi.org/10.1425 8/j cprm.2019014340

15. Belov DA. Chemical methods and means of plant protection in forestry and landscaping: a textbook for students. Moscow: MGUL; 2003. Russian.

16. Khabriev RU. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: OAO «Meditsina»; 2005. Russian.

17. Efimov BA, Kafarskaya LI, Korshunov VM. Modern methods for assessing the qualitative and quantitative indicators of intestinal and vaginal microflora. Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii. 2002;4:72-78. Russian.

18. Vorobyov AA, Nesvizhsky YuV., Bogdanova EA, et al. Study of the parietal microflora of rats intestines. Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii. 2005;3:61-65. Russian.

19. Vorobyov AA, Nesvizh YuV, Bogdanova EA, et al. Features of microbiocenosis of the parietal mucin of the rats gastrointestinal tract. Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii. 2005;6:3-7. Russian.

20. Nesvizhsky YuV, Bogdanova EA, Zverev VV, et al. Microbiocenosis of parietal murocm in gastrointestinal tract of rats with induced disbiosis. Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii. 2007;3:57-60. Russian.

21. Malikhova OA, Karasev IA, Davydkina TS, et al. Intestinal microbiome and colorectal cancer. Literature review. Oncology Bulletin of the Volga region. 2019;10(4):45-51. Russian.

22. Bagirov NS, Petukhov IN, Dmitriev NV, et al. Microbiome and cancer: is there a connection? Literature review. Malignant Tumours. 2018;3s1:56-69. Russian. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69

23. Kornienko EA. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;10:92-100. Russian. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100

24. Gurova NE, Sumnaya DB, Sadova VA. Changes in the system lipid peroxidation – antioxidant system (POL-AOS) in treating coxarthrosis with hyaluronic acid preparations. Sciences of Europe. 2019;35:43-46. Russian.

25. Toboev GV, Aliev KI. Effects of Melaxen on the indices of lipid peroxidation and antioxidant deffence in experiment in chronic odontogenic osteomyelitis of jaws. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019;11(4):118-126. Russian. DOI: https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-118-126

26. Isomadinova GZ, Bektemirova ZO. Changes in the intensity of the antioxidant and oxidant systems in the organs of rats with liver pathology. Forcipe. 2021;4(S1):476. Russian.

27. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):396-425. Russian. DOI: https://doi.org/10.18786/2072-05-05-2018-46-5-396-425

28. Zabolotneva AA, Shatova OP, Mikin IE, et al. Regulatory role and anticarcinogenic properties of certain vitamins' active derivatives and vitamin-like substances. Problems of Nutrition. 2022;91(1):53-64. Russian. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64

29. Averyanova EV, Shkolnikova MN, Rozhnov ED, et al. Study of the biological activity of sea buckthorn meal flavonoids using specific biotest systems. Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2020;4:235-241. Russian. DOI: https://doi.org/10.14258/jcpim.2020048859

Статья поступила в редакцию 29 марта 2022 г.
Поступила после доработки 12 июня 2022 г.
Принята к печати 27 августа 2022 г.

Received 29 March 2022
Revised 12 June 2022
Accepted 27 August 2022

Информация об авторах

Владимир Анатольевич Королев, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4376-4284.

Ольга Анатольевна Медведева, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: olgafrida@rambler.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2889-155X.

Вера Анатольевна Ряднова, ассистент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: veraan8@ya.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6957-7869.

Алина Владимировна Шевченко, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: alina7227@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2261-1577.

Оксана Викторовна Шеховцова, кандидат медицинских наук, врач-бактериолог ООО «ВитаЛаб», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: shechovcova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7046-3236.

Иван Владимирович Королев, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6335-4311.

Егор Владимирович Королев, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3324-8689.

Information about the authors

Vladimir A. Korolev, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4376-4284.

Olga A. Medvedeva, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Microbiology,

Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: olgafrida@rambler.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2889-155X.
Vera A. Riadnova, Assistant at the Department of General Hygiene, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: veraan8@ya.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6957-7869.
Alina V. Shevchenko, Cand. Sci. (Medicine), Assistant at the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: alina7227@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2261-1577.
Oksana V. Shekhovtsova, Cand. Sci. (Medicine), Bacteriologist, VitaLab, Kursk, Russia, E-mail: shechovcova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7046-3236.
Ivan V. Korolev, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6335-4311.
Egor V. Korolev, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: korolevva@kursksmu.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3324-8689.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
MEDICINE

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-6 **УДК 616.12-008.313.2(20)**

Фибрилляция предсердий и ее гериатрические аспекты: новости последних 5 лет (обзор)

С.С. Бунова[1], А.Ю. Тимакова[2], Ю.П. Скирденко[2], Н.А. Николаев[2], Н.И. Жернакова[1], Д.Т. Лебедев[1], Е.О. Горбунова[3]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Российская Федерация
[3] Государственное унитарное предприятие «Водоканал Санкт-Петербурга», Московский пр., д. 103, корп. 2, г. Санкт-Петербург, 196084, Российская Федерация
Автор для переписки: Н.И. Жернакова (zhernakova@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Распространенность фибрилляции предсердий в современном мире постоянно растет. В большинстве случаев, эта патология встречается у людей пожилого и старческого возраста, что делает ее важной гериатрической проблемой. Несмотря на большое количество исследований, остается много нерешенных вопросов, касающихся патогенеза и терапии фибрилляции предсердий. **Цель исследования:** Анализ современных данных литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечению фибрилляции предсердий. **Материалы и методы:** Анализировались научные работы, находящиеся в открытом доступе в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, Elibrary и Google Scholar. Для последующего анализа преимущественно отбирались публикации, вышедшие на английском языке и размещенные, начиная с 1 января 2017 года. Учитывались имеющиеся в публикациях ссылки на ранее опубликованные работы. Поиск литературных источников производился по следующим ключевым словам: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, катетерная абляция, генетика. При анализе литературных данных особое внимание уделялось систематическим обзорам и метаанализам результатов научных исследований. **Результаты:** В обзоре представлены современные данные о влиянии воспаления и состояния вегетативной нервной системы на развитие фибрилляции предсердий, большое внимание уделено роли генетических факторов в ее развитии. Уделено внимание особенностям медикаментозной терапии у пожилых. Сопоставлены эффективность различных подходов к лечению фибрилляции предсердий, обращено внимание на возможные перспективы дальнейших научных исследований в этой обла-

сти. **Заключение:** Существующие медикаментозные и хирургические методы лечения фибрилляции предсердий не всегда позволяют добиться желаемых результатов. Сохраняется высокая летальность таких больных не только от осложнений естественного течения заболевания (тромбоэмболии), но и от осложнений проводимого лечения (кровотечения). Несмотря на значительный прогресс в изучении фибрилляции предсердий, необходимы дополнительные исследования молекулярных механизмов развития этой патологии, а также поиск более эффективных и безопасных способов антикоагулянтной и антиаритмической терапии.
Ключевые слова: фибрилляция предсердий; прямые оральные антикоагулянты; катетерная абляция; микроРНК; пожилой пациент

Для цитирования: Бунова СС, Тимакова АЮ, Скирденко ЮП, и др. Фибрилляция предсердий и ее гериатрические аспекты: новости последних 5 лет (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):86-101. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-6

Atrial fibrillation and its geriatric aspects: news of the last 5 years (review)

Svetlana S. Bunova[1], Arina Yu. Timakova[2], Yulia P. Skirdenko[2], Nikolay A. Nikolaev[2], Nina I. Zhernakova[1], Dmitrii T. Lebedev[1], Evgeniya O. Gorbunova[3]

[1] Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
[2] Omsk State Medical University,
12 Lenin St., Omsk, 644099, Russia
[3] Vodokanal of St. Petersburg,
bldg. 2, 103 Moskovsky pr., St. Petersburg, 196084, Russia
Corresponding author: Nina I. Zhernakova (zhernakova@bsu.edu.ru)

Abstract
Background: The prevalence of atrial fibrillation in the modern world is constantly increasing. In most cases, this pathology occurs in elderly and senile people that makes it an important geriatric problem. Despite a large number of studies, there are many unresolved issues concerning pathogenesis and treatment of atrial fibrillation. **The aim of the study:** Analysis of current literature data about the etiology, pathogenesis, diagnosis and management of atrial fibrillation. **Materials and methods:** The scientific papers that were published in the open access in the databases of PubMed, Embase, Web of Science, Elibrary and Google Scholar were analyzed. Scientific articles that were mainly published in English since January 1, 2017 were chosen for further analysis. Their references to previously published works were considered. Literature sources were searched by the following keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, catheter ablation, and genetics. In analyzing the literature, special attention was paid to systematic reviews and meta-analyses of research findings. **Results:** The review presents current data on the influence of inflammation and the state of the autonomic nervous system on the development of atrial fibrillation; much attention is paid to the role of genetic factors in its development. Attention is paid to the peculiarities of medication in the elderly. Attention is paid to the peculiarities of drug therapy in the elderly. The efficacy of various approaches to the treatment of atrial fibrillation is compared and attention is drawn to the possible prospects for further research in this field. **Conclusion:** The existing medication and surgical methods of atrial

fibrillation treatment do not always achieve the desired results. The mortality rate of such patients remains high not only from complications of the natural course of the disease (thromboembolism), but also from complications of the ongoing treatment (hemorrhage). Despite significant progress in the study of atrial fibrillation, there is a need for additional research into the molecular mechanisms of this pathology, as well as the search for more effective and safe ways of anticoagulant and antiarrhythmic therapy.
Keywords: atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; catheter ablation; miRNA; elderly patient

For citation: Bunova SS, Timakova AYu, Skirdenko YuP, et al. Atrial fibrillation and its geriatric aspects: news of the last 5 years (review). Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):86-101. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-6

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) – это наджелудочковая аритмия, характеризующуюся хаотической электрической активностью предсердий [1]. В большинстве случаев, эта патология встречается у людей пожилого и старческого возраста, что делает ее важной гериатрической проблемой. Современная классификация ФП [2] включает в себя впервые возникший эпизод фибрилляции, пароксизмальную форму (наличие ФП менее 7 дней и спонтанное ее окончание), персистирующую форму (сохранение ФП более 7 дней), длительно персистирующую форму (приступ сохраняется более года, но планируется восстановление синусового ритма) и постоянную форму (попытки кардиоверсии потерпели неудачу или не были предприняты и не планируются).

ФП страдают более 30 миллионов человек во всем мире [3]. Имеются данные, что к 2030 г. на Земле будет более 50 миллионов человек с диагнозом ФП [4]. В целом, распространенность ФП в настоящее время колеблется от 0,1% до 18% [4]. ФП сама по себе не является фатальной аритмией, но связана со многими неблагоприятными осложнениями, включая инсульт мозга, сердечную недостаточность, кровотечения на фоне проводимой терапии, которые влияют не только на смертность, но и на продолжительность активной жизни [1].

Остается большое количество нерешенных вопросов относительно механизмов развития и лечения ФП. В течение последних лет были предприняты усилия для определения лежащих в основе ФП клеточных, молекулярных и электрофизиологических изменений. Несмотря на прогресс в понимании механизмов ФП [5] и улучшение ухода за пациентами, лечение ФП до сих пор остается сложной задачей. Несмотря на многообразие препаратов и схем лечения 35-50% пациентов с ФП, получающих терапию, умирают в течение 5 лет после установления диагноза от возникших осложнений.

Цель исследования. Целью проведенного исследования было обобщение и анализ современных данных литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечению ФП.

Материалы и методы исследования. Был проведен поиск по ключевым словам в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, Elibrary и Google Scholar. В качестве ключевых слов использовались: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, катетерная абляция, генетика. Для последующего анализа преимущественно отбирались статьи на английском языке, находившиеся в полнотекстовом открытом доступе и опубликованные с 1 января 2017 года. При работе с литературными источниками учитывались имеющиеся в них ссылки на ранее опубликованные работы. При анализе литературных данных особое внимание уделялось систематическим обзорам и метаанализам результатов научных исследований.

Результаты и их обсуждение

1. Новое в патогенезе ФП

Для улучшения понимания патофизиологии ФП необходима системная оценка

факторов, влияющих на сердечную деятельность. Помимо давно известных триггеров легочной вены, в последние годы большое внимание уделяется факторам, связанным с воспалительным процессом, субстратными изменениями по типу фиброза и дисфункцией вегетативной нервной системы (ВНС) [6].

Как оказалось, ФП часто ассоциируется с усиленной воспалительной реакцией [7]. Новые данные указывают на причинно-следственную связь между воспалением и изменением предсердной электрической регуляции и структурного ремоделирования, которые создают субстрат развития ФП [6, 8]. Воспаление предсердий является важным фактором патогенеза ФП. Имеются данные, что медиаторы воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины, фактор некроза опухоли-α, трансформирующий фактор роста-β и моноцитарный хемотаксический фактор-1 имеют более высокие уровни в сыворотке крови у пациентов с ФП в сравнении с контрольной группой [7, 9]. Однако до сих пор неизвестно, связана ли степень воспаления предсердий с клиническими факторами риска развития ФП. Этот аспект был изучен в 2020 г. Wu L. и соавторами [8]. В своем исследовании они отобрали 50 пациентов, из которых у 30 была диагностирована длительно персистирующая форма ФП, а у 20 пациентов пароксизмальная форма; 14 пациентов без ФП составили группу контроля. У пациентов с ФП для исследования взяли ткань ушка левого предсердия с целью определения количества CD45+ и CD3+, также учитывался уровень СРБ в анализе крови. В результате, количество CD45+ и CD3+ клеток было достоверно выше в ткани предсердий по сравнению с группой контроля, но не различалось между подтипами ФП. Уровень СРБ в крови коррелировал с возрастом при длительно персистирующей ФП. Также была обнаружена умеренная положительная корреляция между степенью воспаления предсердий и уровнем СРБ в крови при обоих подтипах ФП.

На данный момент активно изучается роль ВНС в патогенезе развития ФП. Известно, что главным в регуляции деятельности сердца является звездчатый ганглий, который относится к паравертебральным узлам и располагается в первом межреберье позади подключичной артерии [10]. Важную роль в развитии ФП играет и адренергическая нервно – опосредованная активность кальциевых каналов. Dominik Linz и коллеги [10] в статье 2018 г. акцентируют внимание на том, что работа кальциевых каналов приводит к изменению длительности потенциала действия. В итоге происходит перегрузка кальцием и возникает дисфункция рианодиновых рецепторов 2-го типа, усугубляющая этот процесс. Также отмечается, что адренергическая стимуляция может повысить автоматизм. Все эти эффекты могут возникать на уровне предсердий и легочных вен, вызывая ФП [11].

Значительная доля ФП не объясняется традиционными факторами риска [12], такими как ожирение, сахарный диабет, обструктивное апноэ сна, употребление алкоголя и курение, наличие артериальной гипертензии и многое другое [3]. Поэтому в настоящее время большое количество исследований [12-15] демонстрируют роль генетических факторов в возникновении ФП. В 2020 г. Liu. Y. и соавторы [15] произвели скрининг ключевых дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ). ДЭГ представляют собой гены, уровень экспрессии которых изменяется при патологических состояниях. При помощи биоинформационного подхода и использования микрочипов были получены данные, что ДЭГ участвуют в патофизиологических механизмах ФП, например, в организации внеклеточного матрикса [4]. Всего было проверено 106 ДЭГ, среди которых экспрессия 74 генов была повышена, а 32 понижена. Полученные данные имеют важное значение для дальнейшего изучения ДЭГ и возможности внедрения полученных данных в диагностику и лечение ФП [15].

Многие ученые [13, 16, 17, 18] в последние годы акцентируют внимание на значительном влиянии мутаций ионных, в

первую очередь, калиевых каналов на развитие ФП. Одними из первых были описаны калиевые каналы внутреннего выпрямления. Мутации в генах, кодирующих белки этих каналов (KCNH2, KCNQ1), приводят к увеличению реполяризующих токов калия, что в свою очередь сокращает длительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах, создавая таким образом профибриллярный субстрат в предсердиях [12, 14].

Немаловажное значение в развитии ФП принадлежит и микро-рибонуклеиновым кислотам (микроРНК) [13, 14]. МикроРНК – это короткие некодирующие молекулы РНК, ответственные за регуляцию экспрессии генов [1]. Наиболее изученной микроРНК при ФП на данный момент является miR-150 [13]. Установлено, что уровень miR-150 в плазме крови пациентов с ФП существенно ниже, чем у здоровых людей [19], а значит, низкий уровень miR-150 ассоциирован с развитием ФП. Кроме того, наблюдается достаточно сильная корреляция между уровнем miR-150 и СРБ. При понижении уровня miR-150, она может способствовать усилению ФП, нацеливаясь на гены, которые играют определенную роль в воспалении, имеющим, как уже было сказано, немаловажное значение в развитии аритмии [9]. Таким образом, он является прогностическим биомаркером ФП. Благодаря исследованию 2020 г. [20], была изучена еще одна микроРНК- miR-328. Среди самых распространенных микроРНК у пациентов с ФП были miR-328, miR-150, miR-331 и miR-28. Однако после коррекции факторов риска, а также устранения технических факторов, лишь низкий уровень miR-328 был ассоциирован с возникновением ФП [9, 13, 20].

2. Новое в лечении ФП

Современная терапия ФП направлена на два основных аспекта: воздействие на аритмию за счет контроля ритма или контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактика возможных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [21]. Однако терапию трудно назвать идеальной, т.к. пациенты с ФП все еще сталкиваются с нежелательными эффектами как тромоэмболическими, так и проаритмическими [4, 13, 17].

Разработка эффективных и безопасных антиаритмических препаратов против ФП остается важной клинической потребностью [5]. К числу новых антиаритмических стратегий относятся препараты, избирательно нацеленные на ионные каналы в предсердиях или обладающие биофизическими свойствами, отличными от их желудочковых аналогов [22, 23]. Эта стратегия привлекательна тем, что она с меньшей вероятностью провоцирует опасные для жизни желудочковые аритмии. Имеются данные о наличии эффекта от использующегося в настоящий момент с антиангинальной целью препарата ранолазин для купирования ФП. Однако, механизмы подобного влияния остаются не до конца понятны. В 2019 г. изучением данного вопроса занялся Центр исследования аритмий Мичиганского университета. Rafael J. Ramirez с коллегами [23] провели исследование, целью которого было изучение механизмов, позволяющих использовать ранолазин как антиаритмический препарат при ФП. Для этого были созданы модели пароксизмальной и персистирующей форм ФП у овец. Модель овец с персистирующей формой была сгенерирована с использованием предсердной тахиаритмии, для создания пароксизмальной формы использовалось растяжение предсердий и поддержание внутрисердечного давления на уровне 15 см водного столба. Была индуцирована длительность цикла 100-150 мс путем импульсной стимуляции предсердий. Далее антиаритмические свойства ранолазина изучались при помощи оптического картирования электрической активности предсердий. По итогу было выявлено, что подобный эффект ранолазина вероятнее всего связан с блокадой открытого состояния натриевых каналов. Преимущество же ранолазина заключается в его предсердной селективности в ингибировании натриевых каналов, что позволяет уменьшить риск развития желудочковых аритмий. Также были обнаружены различия в ответе на использование

ранолазина при разных формах ФП. Так, при пароксизмальной форме препарат снижал ЧСС и способствовал конверсии синусового ритма. При персистирующей форме добиться преобразования в синусовый ритм, даже путем удвоения дозы ранолазина, не удалось.

Другое исследование 2019 г. связывало подобное действие ранолазина с каналами TASK-1 [24]. TASK-1-это двухпористый доменный калиевый канал, который экспрессируется преимущественно в предсердиях, как было обнаружено, повышается при ФП, что приводит к укорочению предсердного потенциала действия. В связи с этим Antonius Ratte и соавторы [24] предположили, что в основе подобного антиаритмического действия ранолазина лежит ингибирование TASK-1. Для исследования были использованы ооциты гладкой шпорцевой лягушки (Xenopus laevis) и клетки яичника китайского хомяка. По итогу было доказано, что ранолазин, связываясь внутри центральной полости внутренней поры, в нижней части селективного фильтра, действительно ингибирует калиевые каналы TASK-1, что позволяет рассматривать ранолазин в качестве прототипа препарата для лечения ФП.

Учитывая вышеописанные генетические аспекты развития ФП [13, 14], нельзя не акцентировать внимание и на новейших препаратах для лечения изучаемой аритмии. Рассматривается возможность применения микро-РНК в качестве новой терапии ФП [13, 25]. Если пониженная экспрессия микро-РНК вызывает заболевание, то возможно использовать мимики микро-РНК для компенсации этой пониженной регуляции микро-РНК [9]. Мимики-это синтетические двухцепочечные олигонуклеотиды, имитирующие эффекты микро-РНК [13]. Но существуют определенные беспокойства в разработке и применении микро-РНК-терапии, которые в первую очередь связаны с влиянием микро-РНК-мимиков на иные физиологические процессы [9], однако методика представляется перспективной.

Для лечения ФП также активно используются хирургические методы лечения. По некоторым данным, катетерная абляция превосходит антиаритмические препараты в способности обеспечить поддержание синусового ритма и улучшении качества жизни пациентов [26, 27]. Существует немалое количество исследований, сравнивающих эффективность медикаментозной терапии и проведения абляции. В исследовании 2020 года CABANA (Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) [28] проведено наблюдение за пациентами в течение 5 лет. Из 1240 пациентов с ФП, участвовавших в данном исследовании, 611 пациенту была проведена катетерная абляция, а 629 пациентов получали только лекарственную терапию. В итоге оказалось, что катетерная абляция была эффективна в снижении рецидива любой ФП на 48% и симптоматической ФП на 51% по сравнению с медикаментозной терапией.

Другое исследование августа 2020 г. P. Kirchhof и соавторов [29] посвящено оценке эффективности стратегии раннего контроля ритма. В связи с этим были выбраны 2789 пациентов для наблюдения в течение последующих 5 лет, которых поделили на две когорты. Первой группе в составе 1395 пациентов была назначена ранняя терапия, включающая в себя лечение антиаритмическими препаратами или абляцию сразу после отбора. Второй группе в количестве 1394 человек назначалась симптоматическая терапия, направленная на ликвидацию проявлений ФП. Достижение первичной точки (летальный исход от сердечно-сосудистых причин, госпитализация с обострением сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома) произошло у 249 пациентов в первой группе и у 346 пациентов из второй группы. Таким образом, можно сделан вывод, что ранняя терапия с контролем ритма снижает риск развития сердечно-сосудистых исходов в большей степени, чем симптоматическая терапия у пациентов с ФП.

Вторым важным направлением лечения ФП является предотвращение развития ТЭО [30, 25]. В течение многих десятков

лет, по сути, единственным антикоагулянтом непрямого действия для больных ФП являлся варфарин [25]. Появившиеся уже в XXI веке оральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан) положили начало новой эре профилактики ТЭО у больных ФП [25]. Позднее препараты по механизму действия были названы прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) или non–vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). Эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином изучалась во многих исследованиях [31, 32]. Одним из крупнейших исследований в этой сфере является ретроспективное наблюдательное исследование ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients), результаты которого представлены в 2018 г. [32]. Авторы поделили 285292 пациента с неклапанной ФП на 6 сопоставимых когорт в зависимости от назначаемой комбинации препаратов: апиксабан-варфарин, дабигатран- варфарин, ривароксабан-варфарин, апиксабан – дабигатран, апиксабан-ривароксабан и дабигатран-ривароксабан. Результаты исследования показали, что ПОАК имели более низкие показатели инсульта/системной эмболии и переменные сопоставимые показатели кровотечений по сравнению с варфарином, а также апиксабан ассоциировался с более низкой частотой развития ТЭО и кровотечений в сравнении с дабигатраном и ривароксабаном.

Подобное же когортное исследование было проведено в 2020 г. Mark Alberts и соавторами [31]. Участники исследования были поделены на две группы: 6876 пациентов с неклапанной ФП принимали ривароксабан, 13597 пациентам был назначен варфарин. По итогу за 27 месяцев наблюдения лишь у 175 пациентов, получавших ПОАК, развился инсульт, в то время как пациентов с подобным осложнением после приема варфарина было 536 человек за тот же срок наблюдения. В общей сложности 301 и 1173 пациента умерли во время наблюдения в когортах ривароксабана и варфарина соответственно, что представляет собой снижение риска смертности от всех причин на 20% после начала лечения среди пациентов, получавших ривароксабан. Таким образом, данное исследование так же подтвердило, что пациенты, получавшие ПОАК по сравнению с варфарином, имели значительное снижение риска инсульта, особенно тяжелого инсульта, и смертности от всех причин после него.

В настоящее время большее внимание уделяется тому факту, что различные препараты из группы ПОАК имеют разные степени риска развития известных осложнений. Именно поэтому стало расти количество исследований, сравнивающих ПОАК между собой. В одном из таких исследований Anders N. Bonde и коллеги [33] сравнили эффективность ривароксабана и апиксабана. Было отобрано 6254 пациента, из которых 3369 (54%) получали апиксабан, а 2895 (46%) пациентов получали ривароксабан. Из всех пациентов стандартная доза ПОАК была назначена 5431 (87%) пациенту, 1678 (27%) получали комбинированную терапию с аспирином и 533 (8,5%) пациента получали комбинированную терапию, дополненную аденозин дифосфатом. По итогу было выявлено, что ривароксабан связан с более высоким риском крупных кровотечений по сравнению с апиксабаном. Значительной ассоциации с инсультом, тромбоэмболическими осложнениями, инфарктом миокарда или смертностью от всех причин выявлено не было. В работе Antza C. и соавторов [34] была отмечена высокая эффективность назначения 30 мг эдоксабана для снижения риска возникновения кровотечений в сравнении с назначением 5 мг апиксабана и 110 или 150 мг дабигатрана.

В последнее время стали появляться работы, ставящие под сомнение необходимость приема оральных антикоагулянтов у пациентов после успешно выполненной абляции. Одно из таких исследований было выполнено Wang-Yang Yang и коллегами [35]. Из 4512 участников с проведенной катетерной абляцией 3149 человек были отнесены к группе, не принимающей оральные

антикоагулянты в постоперационном периоде, а оставшиеся 1363 участника продолжали назначенную им терапию. По итогу, было выявлено, что частота тромбоэмболий составила 0,54 и 0,86 на 100 человеко-лет, а частота возникновения кровотечений 0,19 и 0,35 на 100 человеко-лет в группах, не принимающих и продолжающих антикогулянтное лечение в течение наблюдения соответственно. Авторы исследования предполагают, что можно безопасно прекратить прием оральных антикоагулянтов у пациентов после абляции при тщательном наблюдении и при отсутствии рецидива ФП [36], но для подтверждения этого необходимы дальнейшие крупномасштабные рандомизированные исследования.

В последние годы по вопросу приверженности пациентов с ФП лечению получены новые данные. Так оказалось, что 22,4% пациентов с ФП недостаточно привержены медицинскому сопровождению, 34,1% – продемонстрировали недостаточную приверженность модификации образа жизни, а для 23,2% больных ФП характерна недостаточная приверженность лекарственной терапии. В целом приверженность лечению у лиц с малосимптомным течением ФП ниже, при этом форма ФП не влияет на уровень приверженности [37].

Приверженность к различным лекарственным средства, используемых в качестве антикоагулянтной терапии, изучали A. Banerjee и соавторы [38]. В период с января 2011 по декабрь 2016 г. они отобрали 36 652 пациента с диагностированной ФП, из которых 25 008 человек (68,2%) принимали варфарин, 1 285 (3,5%) – дабигатран, 5 855 (16,0%) – ривароксабан и 4 504 (12,3%) принимали апиксабан. По итогу приверженность составила 55,2%, 51,2%, 66,5%, 63,1% и 64,7% для всех ПОАК, варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана соответственно. Отмечается, что количество препаратов, которые принимает пациент, не было связано с изменением приверженности. В то время как возраст ≥75 лет, диабет, женский пол и анемия были связаны со сниженным риском несоблюдения рекомендаций, а гипертония и сосудистые заболевания были связаны с повышенным риском. В работе Jongmin Hwang и коллег от 2019 г. [39] сравнивалась приверженность только лечению различными ПОАК. Было обследовано 719 пациентов с ФП, которые получали: апиксабан (47,8%), дабигатран (21,2%), ривароксабан (18,4%) и эдоксабан (12,6%). Приверженность оценивалась с помощью расчета процента принятых предписанных доз (ППД) (количество принятых доз/количество доз, ожидаемых от последнего рецепта × 100 %) и использования Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)-8. ППД составил 95,4 ± 9,1% в группе однократного приема препарата и 93,4 ± 12,7% в группе двукратного приема препарата, причем разница была статистически значимой (p = 0,017). Среднее значение MMAS-8 составило 2,6 ± 0,8. Доля пациентов с ППД < 80% составила 7,8%. У них было значительно большее значение MMAS-8, чем в группе с ППД ≥ 80% (3,4 против 2,5). Таким образом, большинство пациентов, принимавших ПОАК, имели высокую приверженность независимо от частоты дозирования.

Изучение исходов у больных ФП разного уровня приверженности показало, что частота жизнеугрожающих и летальных осложнений антикоагулянтной терапии варфарином тесно связана с недостаточной приверженностью лечению, в структуре которой наиболее значимы низкая приверженность к медицинскому сопровождению и лекарственной терапии. Предложено учитывать результат оценки приверженность при выборе антикоагулянта [37].

Еще одним направлением в терапии ФП является применение электронных современных технологий, например, смартфонов и смарт-часов [40, 41, 42]. Электронное здравоохранение или мобильное здравоохранение (eHealth) [3] может быть полезно для контроля и модификации различных факторов риска, связанных с ФП. Кроме того, он может помочь диагностировать ФП (аритмический пульс, контроль электрокардиограммы) [42]. У пациентов с бессимптомной или пароксизмальной ФП с

короткими эпизодами электронное здравоохранение дает возможность улучшить раннюю диагностику ФП и потенциально снизить будущие госпитализации, заболеваемость и смертность. Однако, не стоит забывать о риске гипердиагностики и возрастания количества ложноположительных результатов.

3. Гериатрические аспекты терапии ФП

Пожилой и старческий возраст традиционно рассматривается в качестве важного фактора риска развития ФП [43]. Например, возраст 75 лет и старше увеличивает вероятность смертельного исхода при ФП в 2,14 раза ($p<0,0001$). Это сопоставимо с влиянием на пациента тяжелых сопутствующих заболеваний [44].

Вопросы проведения антикоагулянтной терапии у пожилых больных с ФП требуют дополнительного изучения с помощью рандомизированных клинических исследований [45]. Данные литературы показывают, что применение антикоагулянтной терапии у больных ФП в пожилом и старческом возрасте сопряжено с повышенным риском развития тромбоэмболий и кровотечений [46].

В пожилом и старческом возрасте может быть эффективным использование, как варфарина, так и ПОАК [47-51 и др.].

Однако выбирая тактику ведения таких больных, следует учитывать нередкое снижение функции почек у пациентов старших возрастных групп, а также наличие у них склонности к внезапному ухудшению функции почек на фоне острых заболеваний и нестабильной гемодинамики [45].

Таким образом, мы видим, что на современном этапе большое значение имеет углубление понимания механизмов, лежащих в основе ФП. Большую роль исследователи отводят генетическому фактору. Понимание и изучение молекулярных механизмов развития данной аритмии способно помочь не только в формировании знаний об основных звеньях патогенеза заболевания, но и создать основу для разработки новых методов лечения и скрининга пациентов с различными формами ФП. Последние достижения в области электронного здравоохранения важны для совершенствования профилактики и диагностики ФП.

Обсуждая проблему ведения пациентов с фибрилляций предсердий, нельзя не учитывать, что по достижении пожилого возраста распространенность данной патологии многократно возрастает, что делает ведение таких в первую очередь гериатрической проблемой. Так, по сравнению с возрастной группой 50-59 лет, в возрасте 60-69 лет риск развития ФП увеличивается в 4,98 раза, а в возрастных группах 70-79 лет и 80-89 лет – в 7,35 и 9,33 раза, соответственно [52].

Также, можно констатировать, что на сегодняшний день терапия ФП имеет большое количество направлений для дальнейшего развития и создания способов безопасного и эффективного лечения не только самой патологии, но и разработки методов борьбы с осложнениями заболевания и побочными эффектами от получаемой терапии. Клиническое течение ФП и антикоагулянтная терапия больных пожилого и старческого возраста имеет свои особенности. Недостаточное и весьма неоднородное количество данных о прогностическом эффекте терапии контроля ритма делает необходимым проведение дальнейших исследований для определения эффективности антиаритмических препаратов, и в особенности абляции, относительно влияния на функцию левого желудочка и вероятности развития последующих осложнений. Также мы видим, что существует клиническая потребность в лучшей стратификации пациентов для терапии контроля ритма. Дальнейшие исследования, касающиеся особенностей антикоагулянтной и антиаритмической терапии, могут помочь в выборе наиболее эффективного метода лечения больных ФП, что в свою очередь поспособствует улучшению профилактики инсульта, оптимизирует функциональные исходы.

Заключение. Подводя итоги, можно сказать, что распространенность и бремя ФП во всем мире требуют увеличения инве-

стиций в фундаментальные и трансляционные исследования. Необходимы новые подходы для расширения понимания механизмов ФП, выявления и валидации целевых показателей, разработки прогностических биологических и вычислительных моделей, распознавания надежных биомаркеров, учет возрастных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста. Это поможет в разработке новых способов и методов лечения этой патологии, которая очень часто встречается в гериатрической практике.

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. Silva A, Araujo J, Freitas R, et. al. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of Atrial Fibrillation. BioMed Research International. 2017;2017:7804763. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/7804763
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2021;42(5):373-498. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Kornej J, Börschel C, Benjamin E, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. Circulation Research. 2020;127(1):4-20. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
4. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation. Pharmacological Reviews. 2018;70(3):505-525. DOI: https://doi.org/10.1124/pr.117.014183
5. Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2019;287:195-200. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020
6. Sagnard A, Hammache N, Sellal JM, et al. New Perspective in Atrial Fibrillation. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(11):3713. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9113713
7. Boos CJ. Infection and atrial fibrillation: Inflammation begets AF. European Heart Journal. 2020;41(10):1120-1122. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz953
8. Wu L, Emmens R, van Wezenbeek J, et al. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors. Clinical Research in Cardiology. 2020;109(10):1271-1281. DOI: https://doi.org/10.1007/s00392-020-01619-8
9. Xu X, Zhao Z, Li G. The Therapeutic Potential of MicroRNAs in Atrial Fibrillation. Mediators of Inflammation. 2020;2020:3053520. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/3053520
10. Linz D, Elliot AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2019;287:181-188. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.091
11. Malik V, Mishima R, Elliott AD, et al. The 'Road' to atrial fibrillation: The role of the cardiac autonomic nervous system. Journal of Atrial Fibrillation. 2020;13(1):74-80. DOI: https://doi.org/10.4022/jafib.2400
12. Feghaly J, Zakka P, London B, et al. Genetics of atrial fibrillation. Journal of the American Heart Association. 2018;7(20):e009884. DOI: https://doi.org/10.1161/jaha.118.009884
13. Böhm A, Vachalcova M, Snopek P, et al. Molecular mechanisms, diagnostic aspects and therapeutic opportunities of micro ribonucleic acids in atrial fibrillation. International Journal of Molecular Sciences.2020;21(8):2742. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21082742
14. Nattel S, Heijman J, Zhou L, et al. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. Circulation Research. 2020;127(1):51-72. DOI: https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316363
15. Liu Y, Tang R, Zhao Y, et al. Identification of key genes in atrial fibrillation using bioinformatics analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):363. DOI: https://doi.org/10.1186/s12872-020-01653-4
16. Yang M, Wang Y, Xiong X, et al. SK_4 calcium-activated potassium channels activated by

sympathetic nerves enhances atrial fibrillation vulnerability in a canine model of acute stroke. Heliyon. 2020;6(5):e03928. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03928

17. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. Nature Reviews Cardiology. 2019;16(7):417-436. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5

18. Zhou D, Yang K, Hu J, et al. Noncoding RNAs in Atrial Fibrillation: Current Status and Prospect. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2020;75(1):10-17. DOI: https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000762

19. Stepien E, Costa M, Kurc S, et al. The circulating non-coding RNA landscape for biomarker research: lessons and prospects from cardiovascular diseases. Acta Pharmacologica Sinica. 2018;39(7):1085-1099. DOI: https://doi.org/10.1038/aps.2018.35

20. Salinas J, Lin H, Aparico HJ, et al. Whole blood microRNA expression associated with stroke: Results from the Framingham Heart Study. PLoS ONE. 2019;14(8):1-15. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219261

21. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

22. Grandi E, Dobrev D. Heijman J. Computational modeling: what does it tell us about atrial fibrillation therapy? International Journal of Cardiology. 2019;287:155-161. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.077

23. Ramirez RJ, Takemoto Y, Martins RP, et al. Mechanisms by Which Ranolazine Terminates Paroxysmal but Not Persistent Atrial Fibrillation. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. 2019;12(10):e005557. DOI: https://doi.org/10.1161/circep.117.005557

24. Ratte A, Wiedmann F, Kraft M, et al. Antiarrhythmic properties of ranolazine: Inhibition of atrial fibrillation associated TASK-1 potassium channels. Frontiers in Pharmacology. 2019;10:1367. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01367

25. Keteyian SJ, Ehrman JK, Fuller B, et al. Exercise Testing and Exercise Rehabilitation for Patients with Atrial Fibrillation. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. 2019;39(2):65-72. DOI: https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000423

26. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2021;384(4):305-315. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa2029980

27. Nakatani Y, Sakamoto T, Yamaguchi Y, et al. P-wave vector magnitude predicts recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2019;24(5):e12646. DOI: https://doi.org/10.1111/anec.12646

28. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(25):3105-3118. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.065

29. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2020;383(14):1305-1316. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422

30. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, et al. Heart failure in atrial fibrillation – An update on clinical and echocardiographic implications. Circulation Journal. 2020;84(8):1212-1217. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.cj-20-0258

31. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. Stroke. 2020;51(2):549-555. DOI: https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.025554

32. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. Stroke. 2018;49(12):2933-2944. DOI: https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.020232

33. Bonde AN, Martinussen T, Lee CJ, et al. Rivaroxaban Versus Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: An Instrumental Variable Analysis of a Nationwide Cohort. Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. 2020;13(4):e006058. DOI: https://doi.org/10.1161/circoutcomes.119.006058

34. Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2019;53(2):48-54. DOI: https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1594353

35. Yang WY, Du X, Jiang C, et al. The safety of discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation: A report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry study. Europace.

2020;22(1):90-99. DOI: https://doi.org/10.1093/europace/euz235

36. Liang B, Zhao YX, Gu N. Discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation. Europace. 2020;22(7):1143-1144. DOI: https://doi.org/10.1093/europace/euaa038

37. Скирденко ЮП, Николаев НА. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):58-64. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

38. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A population-based study. Heart. 2020;106(2):119-126. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315307

39. Hwang J, Han S, Bae HJ, et al. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? Thrombosis and Haemostasis. 2020;120(2):306-313. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1697954

40. Ledwoch J, Duncker D. eHealth – Smart Devices revolutionieren die Kardiologiee Health – smart devices revolutionizing cardiology. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2020;31(4):368-374. DOI: https://doi.org/10.1007/s00399-020-00700-z

41. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2019;381(20):1909-1917. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa1901183

42. Faust O, Ciaccio EJ, Acharya UR. A review of atrial fibrillation detection methods as a service. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(9):3093. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph17093093

43. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. American Journal of Cardiology. 2013;112(8):1142-1147. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063

44. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). European Heart Journal. 2014;35(47):3365-3376. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu374

45. Bo M, Grisoglio E, Brunetti E, et al. Oral anticoagulant therapy for older patients with atrial fibrillation: A review of current evidence. European Journal of Internal Medicine. 2017;41:18-27. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.03.012

46. Zathar Z, Karunatilleke A, Fawzy AM, et al. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. Frontiers in Medicine. 2019;6:175. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00175

47. Pilotto A, Gallina P, Copetti M, et al. Warfarin Treatment and All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Adults with Atrial Fibrillation: A Retrospective Observational Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;64(7):1416-1424. DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.14221

48. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, et al. Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study. Aging Clinical and Experimental Research. 2017;29(3):491-497. DOI: https://doi.org/10.1007/s40520-016-0569-7

49. Lip GY, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a "real-world" observational study in the United States. International Journal of Clinical Practice. 2016;70(9):752-763. DOI: https://doi.org/10.1111/ijcp.12863

50. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. British Medical Journal. 2016;353:i3189. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i3189

51. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association. 2016;5(6):e003725. DOI: https://doi.org/10.1161/jaha.116.003725

52. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-2962. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210

References

1. Silva A, Araujo J, Freitas R, et. al. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of

Atrial Fibrillation. BioMed Research International. 2017;2017:7804763. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/7804763

2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2021;42(5):373-498. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

3. Kornej J, Börschel C, Benjamin E, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. Circulation Research. 2020;127(1):4-20. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340

4. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation. Pharmacological Reviews. 2018;70(3):505-525. DOI: https://doi.org/10.1124/pr.117.014183

5. Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2019;287:195-200. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020

6. Sagnard A, Hammache N, Sellal JM, et al. New Perspective in Atrial Fibrillation. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(11):3713. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9113713

7. Boos CJ. Infection and atrial fibrillation: Inflammation begets AF. European Heart Journal. 2020;41(10):1120-1122. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz953

8. Wu L, Emmens R, van Wezenbeek J, et al. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors. Clinical Research in Cardiology. 2020;109(10):1271-1281. DOI: https://doi.org/10.1007/s00392-020-01619-8

9. Xu X, Zhao Z, Li G. The Therapeutic Potential of MicroRNAs in Atrial Fibrillation. Mediators of Inflammation. 2020;2020:3053520. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/3053520

10. Linz D, Elliot AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2019;287:181-188. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.091

11. Malik V, Mishima R, Elliott AD, et al. The 'Road' to atrial fibrillation: The role of the cardiac autonomic nervous system. Journal of Atrial Fibrillation. 2020;13(1):74-80. DOI: https://doi.org/10.4022/jafib.2400

12. Feghaly J, Zakka P, London B, et al. Genetics of atrial fibrillation. Journal of the American Heart Association. 2018;7(20):e009884. DOI: https://doi.org/10.1161/jaha.118.009884

13. Böhm A, Vachalcova M, Snopek P, et al. Molecular mechanisms, diagnostic aspects and therapeutic opportunities of micro ribonucleic acids in atrial fibrillation. International Journal of Molecular Sciences.2020;21(8):2742. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21082742

14. Nattel S, Heijman J, Zhou L, et al. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. Circulation Research. 2020;127(1):51-72. DOI: https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316363

15. Liu Y, Tang R, Zhao Y, et al. Identification of key genes in atrial fibrillation using bioinformatics analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):363. DOI: https://doi.org/10.1186/s12872-020-01653-4

16. Yang M, Wang Y, Xiong X, et al. SK_4 calcium-activated potassium channels activated by sympathetic nerves enhances atrial fibrillation vulnerability in a canine model of acute stroke. Heliyon. 2020;6(5):e03928. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03928

17. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. Nature Reviews Cardiology. 2019;16(7):417-436. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5

18. Zhou D, Yang K, Hu J, et al. Noncoding RNAs in Atrial Fibrillation: Current Status and Prospect. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2020;75(1):10-17. DOI: https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000762

19. Stepien E, Costa M, Kurc S, et al. The circulating non-coding RNA landscape for biomarker research: lessons and prospects from cardiovascular diseases. Acta Pharmacologica Sinica. 2018;39(7):1085-1099. DOI: https://doi.org/10.1038/aps.2018.35

20. Salinas J, Lin H, Aparico HJ, et al. Whole blood microRNA expression associated with stroke: Results from the Framingham Heart Study. PLoS ONE. 2019;14(8):1-15. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219261

21. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

22. Grandi E, Dobrev D. Heijman J. Computational modeling: what does it tell us about atrial fibrillation therapy? International Journal of

Cardiology. 2019;287:155-161. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.077

23. Ramirez RJ, Takemoto Y, Martins RP, et al. Mechanisms by Which Ranolazine Terminates Paroxysmal but Not Persistent Atrial Fibrillation. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. 2019;12(10):e005557. DOI: https://doi.org/10.1161/circep.117.005557

24. Ratte A, Wiedmann F, Kraft M, et al. Antiarrhythmic properties of ranolazine: Inhibition of atrial fibrillation associated TASK-1 potassium channels. Frontiers in Pharmacology. 2019;10:1367. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01367

25. Keteyian SJ, Ehrman JK, Fuller B, et al. Exercise Testing and Exercise Rehabilitation for Patients with Atrial Fibrillation. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. 2019;39(2):65-72. DOI: https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000423

26. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2021;384(4):305-315. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa2029980

27. Nakatani Y, Sakamoto T, Yamaguchi Y, et al. P-wave vector magnitude predicts recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2019;24(5):e12646. DOI: https://doi.org/10.1111/anec.12646

28. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(25):3105-3118. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.065

29. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2020;383(14):1305-1316. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422

30. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, et al. Heart failure in atrial fibrillation – An update on clinical and echocardiographic implications. Circulation Journal. 2020;84(8):1212-1217. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.cj-20-0258

31. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. Stroke. 2020;51(2):549-555. DOI: https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.025554

32. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. Stroke. 2018;49(12):2933-2944. DOI: https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.020232

33. Bonde AN, Martinussen T, Lee CJ, et al. Rivaroxaban Versus Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: An Instrumental Variable Analysis of a Nationwide Cohort. Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. 2020;13(4):e006058. DOI: https://doi.org/10.1161/circoutcomes.119.006058

34. Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2019;53(2):48-54. DOI: https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1594353

35. Yang WY, Du X, Jiang C, et al. The safety of discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation: A report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry study. Europace. 2020;22(1):90-99. DOI: https://doi.org/10.1093/europace/euz235

36. Liang B, Zhao YX, Gu N. Discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation. Europace. 2020;22(7):1143-1144. DOI: https://doi.org/10.1093/europace/euaa038

37. Skirdenko JP, Nikolayev NA. New approaches to individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):58-64. Russian. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

38. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A population-based study. Heart. 2020;106(2):119-126. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315307

39. Hwang J, Han S, Bae HJ, et al. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? Thrombosis and Haemostasis. 2020;120(2):306-313. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1697954

40. Ledwoch J, Duncker D. eHealth – Smart Devices revolutionieren die Kardiologiee Health – smart devices revolutionizing cardiology. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2020;31(4):368-374. DOI: https://doi.org/10.1007/s00399-020-00700-z

41. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2019;381(20):1909-1917. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa1901183

42. Faust O, Ciaccio EJ, Acharya UR. A review of atrial fibrillation detection methods as a service. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(9):3093. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph17093093

43. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. American Journal of Cardiology. 2013;112(8):1142-1147. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063

44. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). European Heart Journal. 2014;35(47):3365-3376. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu374

45. Bo M, Grisoglio E, Brunetti E, et al. Oral anticoagulant therapy for older patients with atrial fibrillation: A review of current evidence. European Journal of Internal Medicine. 2017;41:18-27. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.03.012

46. Zathar Z, Karunatilleke A, Fawzy AM, et al. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. Frontiers in Medicine. 2019;6:175. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00175

47. Pilotto A, Gallina P, Copetti M, et al. Warfarin Treatment and All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Adults with Atrial Fibrillation: A Retrospective Observational Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;64(7):1416-1424. DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.14221

48. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, et al. Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study. Aging Clinical and Experimental Research. 2017;29(3):491-497. DOI: https://doi.org/10.1007/s40520-016-0569-7

49. Lip GY, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States. International Journal of Clinical Practice. 2016;70(9):752-763. DOI: https://doi.org/10.1111/ijcp.12863

50. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. British Medical Journal. 2016;353:i3189. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i3189

51. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association. 2016;5(6):e003725. DOI: https://doi.org/10.1161/jaha.116.003725

52. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893-2962. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210

Статья поступила в редакцию 2 апреля 2022 г.
Поступила после доработки 2 июля 2022 г.
Принята к печати 28 сентября 2022 г.

Received 2 April 2022
Revised 2 July 2022
Accepted 28 September 2022

Информация об авторах

Светлана Сергеевна Бунова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ssbunova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8430-6215.

Арина Юрьевна Тимакова, студент ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Российская Федерация, E-mail: timakovaarinadr22@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0827-9291.

Юлия Петровна Скирденко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Российская Федерация, E-mail: julija-loseva1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6225-2444.

Николай Анатольевич Николаев, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Российская Федерация, E-mail: niknik.67@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3758-4930.
Нина Ивановна Жернакова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: zhernakova@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7648-0774.
Дмитрий Тихонович Лебедев, аспирант по научной специальности 14.01.30 – Геронтология и гериатрия ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: 962612@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4552-9405.
Евгения Олеговна Горбунова, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Лечебно-профилактической службы Медико-санитарной части ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: Skiagraph@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6300-3020.

Information about the authors

Svetlana S. Bunova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Family Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ssbunova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8430-6215.
Arina Yu. Timakova, Student, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, E-mail: timakovaarinadr22@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0827-9291.
Yulia P. Skirdenko, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, E-mail: julija-loseva1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6225-2444.
Nikolay A. Nikolaev, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, E-mail: niknik.67@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3758-4930.
Nina I. Zhernakova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Family Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: zhernakova@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7648-0774.
Dmitrii T. Lebedev, Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.30 – Gerontology and Geriatrics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 962612@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4552-9405.
Evgeniya O. Gorbunova, doctor-radiologist of the Department of Radiation Diagnostics of the Medical and Sanitary Unit, State Unitary Enterprise «Vodokanal of St. Petersburg», St. Petersburg, Russia, E-mail: Skiagraph@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6300-3020.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-7 **UDC 612.13:612.17**

Analysis of heart rate variability in medical students with different types of hemodynamics and body mass index values

Victoria A. Belyayeva

Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences,
1 Williams St., Mikhailovskoe, 363110, Russia
Corresponding author: Victoria A. Belyayeva (pursh@inbox.ru)

Abstract

Background: Adaptation of medical students to high school education is a serious medical and social problem. Serious stress, unbalanced diet and physical inactivity may result in disorders of the body's regulatory systems, as well as metabolic disorders, which may contribute to the development of cardiovascular diseases. Existing hemodynamic heterogeneity of the population also contributes to the response of the body to stressful factors. **The aim of the study:** To evaluate the specifics of heart rate variability (HRV) in medical students with different types of hemodynamics and body mass index values. **Materials and methods:** 170 second- and third-year students of the North Ossetian Medical Academy were enrolled in an observational study during the time of their preparation for exams. Blood pressure and anthropometric parameters were measured, and HRV (short-term recordings) was analyzed. After ranking the students by the types of hemodynamics, HRV parameters were estimated depending on the body mass index values. **Results:** The majority of medical students enrolled in the study were shown to have a eukinetic type of hemodynamics (60.6%), whereas 36.5% and 2.9% had hypokinetic and hyperkinetic types of hemodynamics, respectively. ANOVA on ranked data showed intergroup differences in both temporal and frequency HRV variables. The students with hypokinetic and eukinetic hemodynamics demonstrated higher values of MxDMn, HF, Mo, SDNN, RMSSD, pNN50%. In the group with hyperkinetic hemodynamics, TP (843.89 (397.24; 1665.36)) was less than half of that in the other groups, while SI (336.28 (194.07; 404.51)) and RSAP (6.50 (5.00; 7.00)) were higher compared to the other groups. **Conclusion:** Medical students demonstrated an increase in the tone of the sympathetic autonomic nervous system and a predominance of central regulatory mechanisms over autonomic ones, which was particularly evident in students with the hyperkinetic type of hemodynamics. Some HRV parameters worsen with higher BMI in students with different types of hemodynamics. Higher frequency of eukinetic and hypokinetic types of hemodynamics (which are less energy-consuming) may indicate a contribution of adaptive mechanisms of the cardiovascular system functioning during the period of preparation for exams.

Keywords: heart rate variability; type of hemodynamics; students

For citation: Belyayeva VA. Analysis of heart rate variability in medical students with different types of hemodynamics and body mass index values. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1): 102-112. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-7

Introduction. The heart is a sensitive indicator of all events happening in the body. The rhythm of its contractions, which is regulated via the sympathetic and parasympathetic

nervous system, is very sensitive to any stress factors. HRV is a method of evaluation of the overall activity of regulatory mechanisms that maintain the cardiovascular homeostasis, neurohumoral regulation of the heart, and the relationship between the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system. HRV parameters may be used as markers of neurocardial function involving both the heart and the brain [1]. HRV parameters may be used to evaluate adaptive capabilities of the body, as well as for the diagnosis and prognosis of different body conditions: normal, preclinical and abnormal. Overstrain of adaptation mechanisms and resulting autonomic dysfunction form the basis of a preliminary stage of many somatic disorders [2, 3]. HRV research provides insight into a wide range of psychological and physiological processes [4].

Adaptation of medical students to high school education is a serious medical and social problem. Serious stress, unbalanced diet and physical inactivity may result in disorders of the regulatory systems of the body, as well as metabolic disorders, which may contribute to the development of cardiovascular diseases.

Determination of the type of hemodynamics in healthy subjects and patients with cardiovascular disorders is both of obvious practical value and scientific interest. Adequate hemodynamics is a necessary condition for normal function of the internal organs. The parameters characterizing the function of the heart and blood circulation help evaluate the patient's condition and the effectiveness of therapeutic interventions. The impairment of systemic hemodynamics results in significant worsening of the function of all vital systems and organs. There are 2-4-fold differences between the maximum and minimum values of many hemodynamic parameters studied under the conditions of basal metabolism as evidenced by numerous studies of the cardiovascular system in healthy subjects. This is equally typical for the stroke volume (SV), cardiac output (CO) and total peripheral vascular resistance [5]. The variability of hemodynamic parameters is observed in childhood, suggesting its genetic origin [6]. Thus, there is a hemodynamic heterogeneity of healthy subjects and therefore certain hemodynamic types might be distinguished in the population. Three main types of circulatory regulation are currently distinguished: hypokinetic, eukinetic, and hyperkinetic. The difference is in activation of the central or peripheral circulation, or both. All types of hemodynamics are normal variations, however, they differ in blood circulation parameters and the mechanisms of neurohumoral regulation. The classification of these types is based on the results of previous studies [5, 7].

The aim of the study. To evaluate the specifics of heart rate variability in medical students with different types of hemodynamics and body mass index values.

Materials and methods. 170 second- and third-year students of the North Ossetian Medical Academy were enrolled in an observational cross-sectional clinical study. The study was conducted in the spring and summer during the educational process and preparation for exams. The conditions of the study were explained to the students, and all participants signed an informed consent form to participate in the study. The conduct of the clinical study as part of a research project was approved by the Ethics Committee of the Institute of Biomedical Investigations – an Affiliate of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 7 of February 20, 2019), link to repository ClinicalTrials.gov (NCT04851080). The study sample included 133 female (mean age = 20.1±0.07 years) and 37 male (mean age = 20.7±0.24) students. Heart rate (HR) and blood pressure (BP) were measured in the sitting position after 5-7 min of rest. The measurements were conducted twice with a 2-minute interval; in case of BP differences >5 mm Hg, an additional measurement was performed. The arithmetic mean was used to report the BP value. The exclusion criteria were known cardiovascular disorders. For ranking by the types of hemodynamics, the following parameters were estimated according to well-known formulas, based on available data: pulse pressure (PP, mm Hg); mean hemodynamic blood pressure (BPmean, mm Hg); stroke volume (Starr formula) (SV, mL); cardiac output (CO, L/min).

A previous classification of the types of central hemodynamics was based on the cardiac index (CI), which does not take into account gender and age; moreover, CO has been shown to change with age due to changes in the oxidative processes of the body, the development of arteriosclerosis and atherosclerosis. According to some researchers, CI cannot be considered a strictly constant value for persons of different age and sex, and its mean value cannot be used to estimate the cardiac output value proper [8]. Yu.E. Teregulov suggested a method for determining the type of hemodynamics based on the estimation of the percent deviation of the measured CO from the proper CO (PCO, l/min) using the following formula: %CO = 100 * (CO – PCO)/PCO [8]. Proper CO was calculated using the formula: PCO (l/min) = BMR/281, where BMR (kcal) is the proper basal metabolic rate calculated using the Harris–Benedict equation taking into account the age, sex, body mass and height. Consequently, the following algorithm was suggested for specifying the types of central hemodynamics based on CO and estimated PCO values:

- hyperkinetic type: %CO > 50%
- eukinetic type: -10% ≥ %CO ≤ 50%
- hypokinetic type: %CO < -10%

We applied this approach to the classification of the types of central hemodynamics in our study. Mean body mass in all students enrolled: 61.6±0.91 kg (male students: 75.2±2.09; female students: 57.8±0.72). Body mass index (BMI) values were calculated using the following formula: BMI = m/h^2, where m = body mass (kg), h = height (m), followed by ranking (18.5 ≤ BMI < 25 normal values; BMI ≥ 25 overweight).

Heart rate variability (HRV) in the study groups was evaluated using a Varicard 2.51 hardware and software complex. The recording was performed in the sitting position for 5 min (Short-term Recordings) in silence and under dim lighting after a 5-7 minutes rest. RR-intervals were analyzed using software and by visual inspection for artifacts and arrhythmias; in these cases, they were excluded from the analysis. In accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, we studied two groups of HRV parameters: temporal variables (Time Domain Methods) and frequencies (Frequency Domain Methods) [9], as well as some additional parameters [10]. The main temporal variables included heart rate (HR, bpm), mean of normal-to-normal (NN) intervals (Mean, ms); mode of NN intervals (Mo, ms); standard deviation of the NN interval (SDNN, ms); the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD, ms); the percentage of successive NN intervals that differ by more than 50 ms (pNN50, %); and the difference between the maximum and minimum NN interval (MxDMn, ms). All differences reflect the activity of the parasympathetic nervous system in one way or another and relate to the autonomic regulatory pathway. We also analyzed the stress index (SI) demonstrating the degree of strain of the regulatory systems and the predominance of the activity of central regulatory mechanisms over autonomic ones. The following frequency parameters were analyzed: the total power of the HRV spectrum (TP, ms2); the power of the high-frequency (0.15-0.4 Hz) spectrum component (HF, ms2); the power of the low-frequency (0.04-0.15 Hz) spectrum component (LF, ms2); the power of the very-low-frequency (0.0033-0.04 Hz) spectrum component (VLF, ms2); the LF/HF and VL/HF ratios comparing the activity levels of the central and autonomic regulatory pathways; the times of the high-frequency (THF, c), low-frequency (TLF, c) and very-low-frequency (TVLF, c) spectrum components; the index of centralization (IC) evaluating the degree of centralization of the heart rate control; the power of the high-frequency (PHF, %), low-frequency (PLF, %), very-low-frequency (PVLF, %) spectrum components expressed as a percentage of the total power of the HRV spectrum and characterizing the activity of various regulatory components. Integral qualitative evaluation of the body's functional condition employed the regulatory system activity parameter (RSAP) characterizing functional reserves from the viewpoint of environmental adaptation using a special algorithm developed by R.M. Baevsky [10]. HRV values obtained

in the study were compared to the tabulated values calculated by the Out Wind (RAMENA) software. The reference ranges were estimated automatically depending on the patient's age. Since the study was cross-sectional and the subjects were approximately of the same age, the reference ranges of the parameters were applicable to the entire cohort.

Statistical data analysis was conducted using the Statistica 10.0 software. The examined parameters, after checking the data for normality, are characterized by the median (Me), upper and lower quartiles (Q1, Q3), since only a few parameters (HR, SDNN, PLF, PVLF) were found to be normally distributed. Descriptive statistics and frequencies were assessed. Rank analysis of variance was used to compare qualitative variables in the study groups. The probability of intergroup differences in parameters was estimated using the Kruskal-Wallis test for three groups and the Mann-Whitney test for two groups. The significance level was set at ≤0.05.

Results and discussion. The majority of second-year and third-year medical students were found to have eukinetic hemodynamics (n=103); the number of persons with the hypokinetic type was lower (n=62), and only 5 persons had hyperkinetic hemodynamics. However, the analysis showed that female students were most likely to have eukinetic hemodynamics, while male students demonstrated hypokinetic hemodynamics (Table 1). Hyperkinetic hemodynamics were found in no male students and 5 female students.

Table 1

Summary table of frequencies of different types of hemodynamics in medical students

	Sex	Type of hemodynamics			
		Hypokinetic (Group 1)	**Eukinetic (Group 2)**	**Hyperkinetic (Group 3)**	**Total number**
Number (persons)	male	28	9	0	37
% in line		**75.68%**	24.32%	0	
total %		**16.47%**	5.29%	0	21.76%
Number (persons)	female	34	94	5	133
% in line		25.56%	**70.68%**	3.76%	
total %		20.00%	**55.29%**	2.94%	78.24%
Number (persons)	total	62	103	5	170
total %		36.47%	**60.59%**	2.94%	

The predominance of the hypokinetic type of hemodynamics in male subjects has also been demonstrated in previous studies [11, 12]. The more common hypokinetic and eukinetic types of blood circulation have evolved from the maintenance of optimal hemodynamics. The hypokinetic type of hemodynamics is believed to be less energy-consuming and associated with the highest functional reserve. A wide range of potential responses to the impact of stress in hypokinetic hemodynamics increases the compensatory capabilities of the cardiorespiratory system [13]. Responses of hyperkinetic hemodynamics are due to positive chronotropic and inotropic effects. This type of hemodynamics in students was associated with the highest values of HR (100.4 (96.5; 109.9)), PP (52.5 (45.0; 60.0)), SV (74.12 (68.6; 79.43)), CO (7.76 (7.64; 7.78)), which generally reflects an energy-consuming functioning of the cardiovascular system with high oxygen consumption and decreases the chronotropic reserve of the cardiovascular system, narrowing the range of responses under stressful conditions.

The results of the analysis of the main heart rate variability parameters in students with different types of hemodynamics are shown in Table 2.

Table 2

HRV parameters in students with different types of hemodynamics and statistical significance of the differences

HRV parameters	Hypokinetic (Group 1)	Eukinetic (Group 2)	Hyperkinetic (Group 3)	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Mean, ms	700.11 (633.59;768.91)	715.46 (660.22; 796.34)	597.77 (549.31; 622.24)	**0.017**
Mo, ms	682.0 (626.0; 757.0)	699.0 (638.0; 780.0)	597.0 (581.0; 620.0)	**0.011**
HR, bpm	85.70 (78.03; 94.7)	83.86 (75.34; 90.88)	100.38 (96.52; 109.92)	**0.031**
MxDMn, ms	247.17 (191.0; 302.5)	246.00 (206.00; 318.33)	162.50 (95.50; 192.00)	**0.039**
RMSSD, ms	31.18 (22.27; 51.28)	36.75 (27.82; 52.40)	20.17 (18.73; 24.80)	**0.062**
pNN50, %	7.68 (2.70; 18.78)	12.14 (4.68; 22.44)	1.69 (1.05; 4.31)	**0.035**
SDNN, ms	53.99 (43.19; 63.89)	55.27 (43.22; 68.94)	34.95 (23.81; 42.75)	**0.052**
SI	114.45 (71.73; 235.36)	114.24 (67.68; 194.75)	336.28 (194.07; 404.51)	**0.037**
TP, ms^2	2175.71 (1511.01; 3265.24)	2477.41 (1584.14; 3898.72)	843.89 (397.24; 1665.36)	**0.042**
HF, ms^2	433.79 (252.14; 1053.77)	583.46 (304.31; 1166.50)	238.88 (84.82; 403.89)	**0.052**
LF, ms^2	941.15 (553.71; 1412.9)	1097.18 (644.82; 1459.01)	336.75 (148.87; 1076.61)	0.216
VLF, ms^2	308.25 (221.31; 468.64)	374.85 (213.23; 573.77)	110.54 (52.48; 210.04)	**0.012**
THF, s	5.51 (3.78; 6.02)	5.36 (3.76; 6.06)	6.24 (5.42; 6.28)	0.351
TLF, s	11.32 (9.57; 14.63)	10.34 (9.06; 12.64)	11.16 (8.71; 14.28)	0.233
TVLF, s	42.67 (35.31; 53.89)	51.20 (39.38; 60.24)	42.12 (29.32; 52.55)	**0.028**
PHF, %	26.91 (19.98; 41.71)	29.24 (20.51; 41.38)	29.31 (21.57; 36.25)	0.860
PLF, %	50.32 (39.97; 60.69)	49.08 (40.37; 56.77)	50.04 (36.18; 66.99)	0.659
PVLF, %	17.24 (12.04; 24.38)	18.37 (14.43; 23.85)	20.64 (11.43; 27.57)	0.747
LF/HF	1.98 (0.99; 2.99)	1.78 (0.97; 2.61)	1.88 (1.00; 3.13)	0.766
VLF/HF	0.64 (0.31; 1.17)	0.65 (0.39; 1.10)	0.73 (0.41; 0.87)	0.932
IC	2.72 (1.40; 4.01)	2.42 (1.42; 3.88)	2.61 (1.76; 3.64)	0.859
RSAP	5.00 (4.00; 6.00)	4.00 (3.00; 6.00)	6.50 (5.00; 7.00)	**0.042**

In students with any type of hemodynamics, the following parameters were found to be increased before the exams: PLF (49.08-50.32% vs 15-39%), IC (2.42-2.72 vs 0.9-1.3 c.u.), RSAP (4.0-6.5 vs 1.3 c.u.). SI and PARS values were the highest in students with hyperkinetic hemodynamics, more than twice the upper limit of normal. The predominance of slow waves with a frequency of 0.04-0.15 Hz and an increase in their power relative to the total power of the HRV spectrum, with PLV values significantly above normal, indicates substantial activation of the vasomotor center. High values of the stress index (SI) and the index of centralization (IC) indicate an increase in the tone of the sympathetic nervous system and prevalence of non-respiratory components of sinus arrhythmia over respiratory ones, thus suggesting a predominance of the central regulatory mechanisms over autonomic ones. The revealed specifics of HRV in the study groups are confirmed by a quantitative assessment of the body functioning based on RSAP that characterizes the functional reserves of the body from the viewpoint of environmental adaptation. The RSAP values that were above normal in all study groups indicate a decrease in the functional reserves. Abnormal values of the above-mentioned HRV parameters (showing a significant increase in the sympathetic tone in Group 3) reflect the body's response to the stressful effects of the pre-examination period in the form of mental, physical and emotional stress. Continuous stress of the systems responsible for homeostasis, especially during the period of preparation for university exams, is a considerable risk factor for the development of disorders and the manifestation of latent abnormalities in students. It has been shown that the level of stress characterized by the HRV in medical students correlates with their academic performance [14]. Obviously, for many students the process of education has an extremely powerful impact that changes stereotypical physiological processes in regulatory systems, which can precede hemodynamic, metabolic, energy disorders and should be detected at the preclinical stage.

The heart rate variability analysis showed that the hypo- and eukinetic types of hemodynamics were associated with relatively more balanced variants of heart function regulation by different parts of the autonomic nervous system based on the SI, IC, PLF and RSAP evidence. These types were associated with higher values of the variation ranges (MxDMn) reflecting the variability of cardiac intervals due to physiological respiratory arrhythmia, a high-frequency (HF) component of the cardiac rhythm spectrum power, as well as Mo, SDNN, RMSSD, pNN50%, as compared to students with hyperkinetic hemodynamics. The total power of the HRV spectrum in subjects with hyperkinetic hemodynamics was significantly below normal (1000-2000 mcs^2) and less than half of the respective values in the other groups. The pNN50% value in this group is a prognostic factor for hypertension [15]. Low values of HF that characterizes the parasympathetic regulation may indicate a decrease in myocardial adaptation and metabolism due to reduced vagal protection. A moderate predominance of HF in the HRV spectrum is consistent with the concepts of a protective effect of the vagus nerve on myocardial adaptation and metabolism and is considered physiologically normal since in relative rest, the efficiency of body functions and bioenergetic processes is associated with an increase in parasympathetic regulation and vice versa: the higher the initial level of the sympathetic tone, the more stressed the system and the smaller the adaptive range of reactions induced by stressful factors [6]. In addition, an increased proportion of the power of the lower frequency component (PLF) in the total power may result in hypertension [16].

Although the PVLF values were not significantly different between the groups, the lowest VLF value was observed in subjects with hyperkinetic hemodynamics (U=75; p=0.0049 for Group 2 vs Group 3; U=61; p=0.0223 for Group 1 vs Group 3) (Fig. 1).

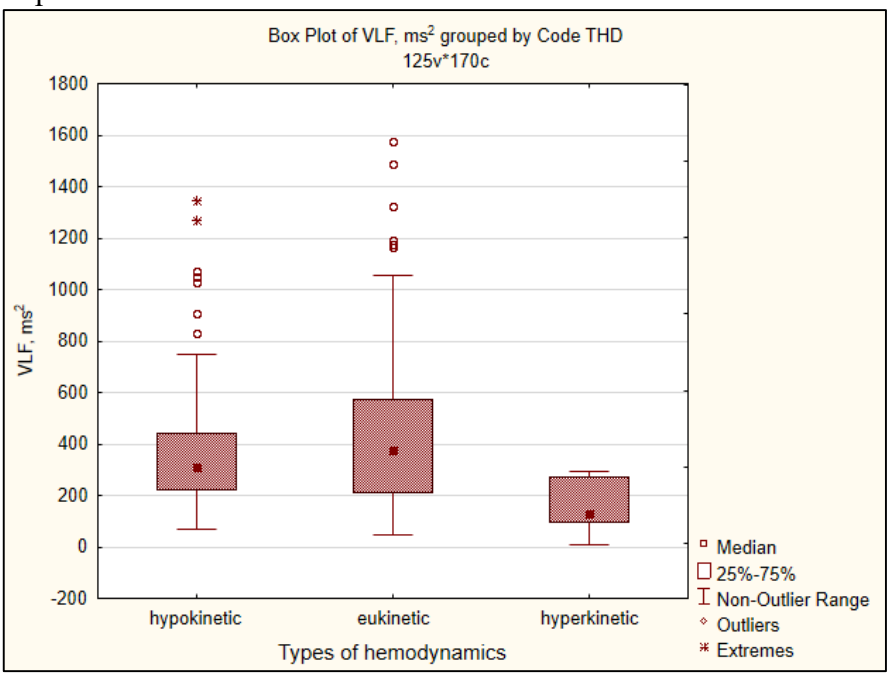


Fig. 1. Power of the very-low-frequency (VLF) spectrum in students with various types of hemodynamics

Reduced power in the VLF range may be a sensitive indicator of energy deficit (hypoxia, metabolic disorders) and reflects the relationship between the autonomic (segmental) levels of regulation and suprasegmental ones, including the hypothalamic-pituitary and cortical levels [16]. According to some authors, this parameter shows the activity of the sympathetic nervous system [1]. However, in the opinion of N.B. Khaspekova, it demonstrates the cerebral ergotropic effects of the lower regulatory levels and indicates the functional state of the brain [17]. Some experimental data demonstrate that

an increase in efferent sympathetic activity clearly increases the amplitude of the VLF rhythm of an individual afferent neuron. The authors concluded that the VLF rhythm generated by the heart itself and is an internal rhythm that seems to be of fundamental importance for health and well-being [18]. Hadase M. et al came to a similar conclusion. The authors noted that although the PVLF, PLF are strong predictors of cardiac events, the VLF determines the onset of a cardiac event independently of the LF, TP, and significant risk factors for cardiac events, such as concomitant diabetes mellitus (DM), plasma brain natriuretic peptide (BNP) level and NYHA functional class [19].

Our comparative analysis of HRV parameters depending on the type of hemodynamics in male and female groups did not reveal significant differences in HRV among male students. However, female students demonstrated differences in the following parameters: HR ($p = 0.012$), Mean ($p = 0.012$), Mo ($p = 0.009$), SI ($p = 0.038$), VLF ($p = 0.025$). The highest HR was observed in subjects with hyperkinetic hemodynamics (100.4 (96.5; 109.9) bpm), while Mean (597.76 (549.31; 622.24) ms), Mo (597 (581;620) ms) and VLF (110.5 (52.5; 210.04) ms^2) in this group were lowest. The highest stress index value was observed in female subjects with hyperkinetic hemodynamics (336.3 (194.1;404.5)), and the lowest in female subjects with hypokinetic hemodynamics (89.5 (63.3; 213.8)). This indicates a pronounced strain of regulatory systems with a predominance of the activity of central regulatory mechanisms over autonomic ones in subjects with hyperkinetic hemodynamics. Furthermore, given the low VLF index, this also may indicate an energy deficit in the body.

The obtained results demonstrate a significant influence of the cerebral ergotropic effects on the heart rhythm regulation in medical students with different types of hemodynamics during their preparation for exams. With a higher strain of the regulatory system, the effects of the cortical regions of the central nervous system increase and the heart rhythm regulation becomes centralized. The revealed heart rhythm regulation state with a predominance of central regulatory mechanisms was not normal and, although it was observed in all study groups before the exams, appeared more pronounced in female subjects with hyperkinetic hemodynamics.

Next, an analysis of the specifics of heart rate variability in medical students with different types of hemodynamics and body mass index (BMI) values was conducted. Since Group 3 was small and did not include any overweight patients, the parameters of students with normal BMI values were analyzed. Some HRV parameters were shown to differ between subjects with different types of hemodynamics and BMI (Table 3).

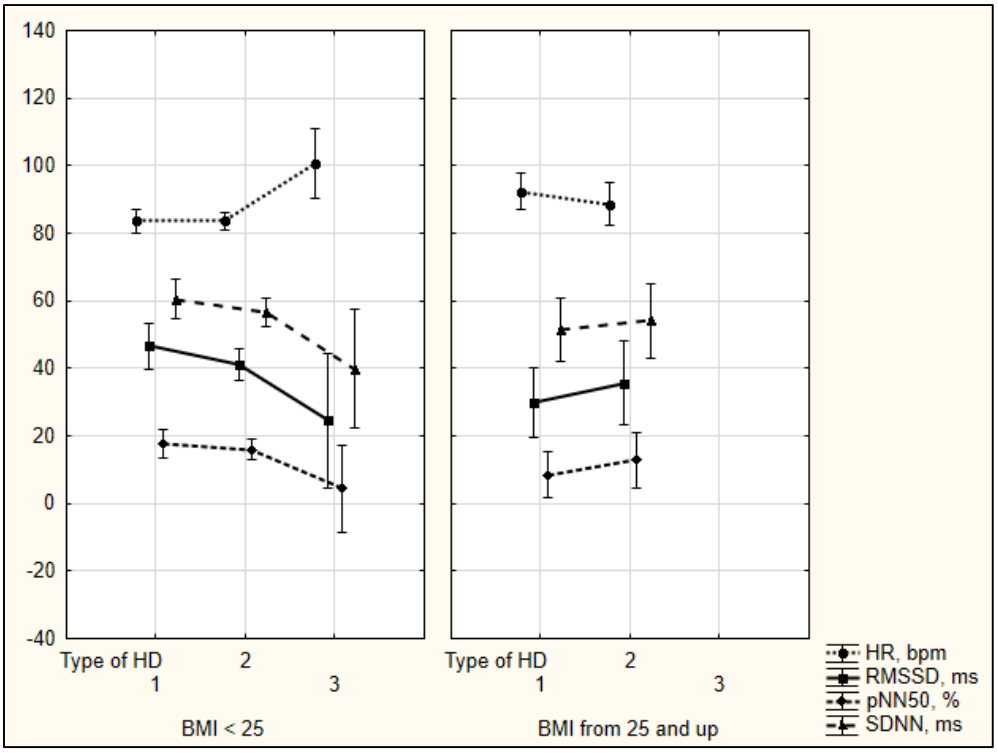
Table 3

Statistical significance of differences in HRV parameters by the type of hemodynamics and body mass index (BMI)

Parameters	Types of hemodynamics at different BMI values					
	HK, norm. BMI vs HK, exc. BMI	**HK, norm. BMI vs EK, norm. BMI**	**HK, exc. BMI vs EK, exc. BMI**	**EK, norm. BMI vs EK, exc. BMI**	**HK, norm. BMI vs HRK, norm. BMI**	**EK, norm. BMI vs HRK, norm. BMI**
HR	**0.0086**	0.9684	0.3708	0.1542	**0.0024**	**0.0018**
Mean	**0.0115**	0.9665	0.4479	0.0149	**0.0083**	**0.0071**
MxDMn	0.1299	0.4670	0.5916	0.6954	**0.0195**	**0.0310**
RMSSD	**0.0090**	0.1855	0.4856	0.4194	**0.0401**	0.1131
pNN50%	**0.0277**	0.5367	0.4223	0.4701	0.0589	0.0899
SDNN	0,1118	0.2941	0.7271	0.6706	**0.0297**	0.0690
SI	**0.0508**	0.9812	0.8824	0.2204	**0.0038**	**0.0028**

Note: HK, norm.BMI – hypokinetic with normal body mass index; HK, exc.BMI – hypokinetic with excess body mass index; EK, norm.BMI – eukinetic with normal body mass index; EK, exc.BMI – eukinetic with excess body mass index; HRK, norm.BMI – hyperkinetic with normal body mass index.

The analysis of characteristics of temporal HRV parameters showed that subjects with hypokinetic and eukinetic hemodynamics and excessive BMI have higher HR, and it is the highest in subjects with the hyperkinetic type even if the BMI is within the normal range (Fig. 2).



Note: HD type: 1 – hypokinetic, 2 – eukinetic, 3 – hyperkinetic.

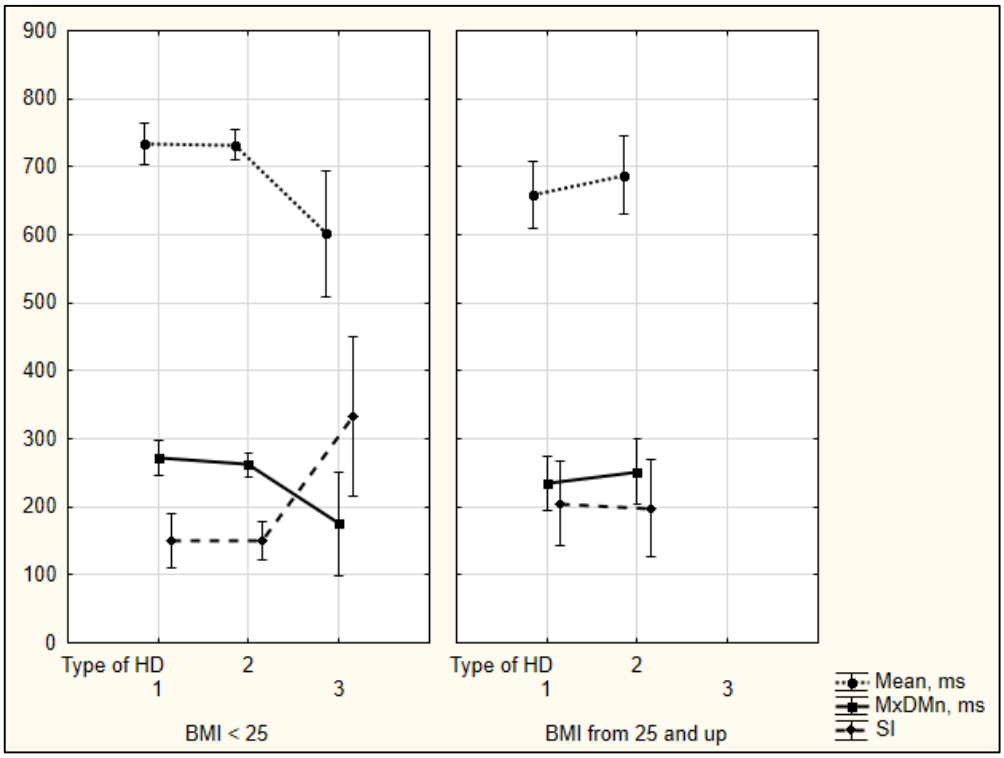
Fig. 2. HRV parameters (HR, RMSSD, pNN50%, SDNN) in students with different BMI values by the type of hemodynamics.

The standard deviation of the NN intervals is known to be related to both the autonomic regulatory pathway and the central one; a decrease is usually associated with an increase in the sympathetic regulation, which inhibits the activity of the autonomic pathway [10]. The sharp SDNN decrease revealed in our study in students with hyperkinetic hemodynamics was associated with a significant strain experienced by the regulatory systems, when higher control levels are activated and almost completely inhibit the autonomic pathway. The similar changes observed in RMSSD, pNN50%, parameters associated with the effect of respiration on the cardiac interval duration, and their abrupt decrease in subjects with hyperkinetic hemodynamics even with normal BMI confirm a decrease in the parasympathetic nervous system activity.

RMSSD, pNN50% in overweight students with hypokinetic hemodynamics were significantly lower compared to the students with normal body mass, therefore, the activity of the parasympathetic nervous system was also lower. By analyzing 5-min HRV recordings, Koenig J. et al showed that the balance between the sympathetic and vagal regulation correlates with the BMI, which is inversely proportional to pNN50 and RMSSD, indicating the important role of the vagus nerve in the modulation of energy consumption in the human body [20]. Similar results were obtained in another study [21]. It was noted in [22] that overweight individuals have a sympathovagal imbalance, which is characterized by an increase in the LH/HF ratio.

The mean duration of cardiac intervals (Mean) and the difference between the maximum and minimum values of cardiac intervals (MxDMn) are dramatically reduced in individuals with hyperkinetic hemodynamics, even with normal BMI (Fig. 3). These changes in

MxDMn and the values of this parameter over the eutonic range (200-300 ms) show that sympathetic activity prevailed in the autonomic balance of the study subjects with hyperkinetic hemodynamics. The regulatory system stress index, on the contrary, increased significantly with the hyperkinetic type of hemodynamics, significantly exceeding the normal level (70-150 conv. un.).



Note: HD type: 1 – hypokinetic, 2 – eukinetic, 3 – hyperkinetic.

Fig. 3. HRV parameters (Mean, MxDMn, SI) in students with different BMI values by the type of hemodynamics.

SI values in overweight students with hypokinetic hemodynamics were also above normal (up to 204.9 (121.75; 288.19) conv. un.), while in the students with normal body weight they were at the upper limit of normal (150.4 (114.15; 186.61) conv. un.). This indicates an increase in sympathetic regulation and a predominance of the activity of central regulatory mechanisms over autonomic ones in overweight students with hypokinetic hemodynamics. HRV studies in obese children and adolescents showed an autonomic imbalance characterized by a decrease in HF in short-term time-domain variables and an increase in the LF power of HRV [23, 24, 25]. Moreover, the autonomic system suppression correlates with the duration of obesity and can itself be a physiological factor contributing to its development [26]. HRV monitoring has been suggested for use in weight loss programs as an additional tool for analyzing the general state of health and homeostasis, where an improvement would be indicated by a decrease in heart rate and an increase in SDNN [27]. Nowadays, with the active development of Remote Measurement Technologies (RMT), HRV may be an additional digital biomarker for neurovisceral digital phenotyping, supplementing data obtained with existing clinical methods, which contributes to a holistic approach that combines known markers with achievements in the field of remote digital technologies [28].

Conclusion. The predominant types of hemodynamics in our study were eukinetic and hypokinetic. The HR, PP, SV, CO values were higher, while the mean DBP and BP were lower in subjects with hyperkinetic hemodynamics compared to those with hypokinetic hemodynamics. During the preparation for exams, medical students demonstrated a significant increase

in the following parameters: SI, IC and RSAP. The highest SI and RSAP values were observed in students with hyperkinetic hemodynamics, indicating an increase in the tone of the sympathetic nervous system and a predominance of non-breathing-related components of sinus arrhythmia over breathing-related ones, as well as a predominance of the central regulatory mechanisms over autonomic ones.

The autonomic regulation of cardiovascular function in students with different type of hemodynamics is achieved in different ways. In students with hypokinetic hemodynamics, the sympathetic nervous system and, to some extent, central regulatory mechanisms are involved in the regulation of cardiovascular function, although not as much as in subjects with the hyperkinetic type. Proper function of the cardiovascular system in subjects with hyperkinetic hemodynamics, from the HRV standpoint, is associated with pronounced activation of the sympathetic nervous system and the central regulatory pathway, with the involvement of suprasegmental CNS pathways. HRV data in students with eukinetic hemodynamics are close to those in subjects with the hypokinetic type. Some HRV parameters worsen with higher BMI in students with different types of hemodynamics, indicating a state of adaptive strain and predicting cardiovascular dysfunction.

The higher occurrence of eukinetic and hypokinetic hemodynamics (less energy-consuming compared to the hyperkinetic type) may indicate an involvement of adaptive mechanisms of cardiovascular function during the preparation for exams.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

References

1. Ernst G. Heart-Rate Variability – More than Heart Beats? Frontiers in Public Health. 2017;5:240. DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240

2. Baranov VM, Bayevsky RM, Berseneva AP, et al. Evaluation of adaptive abilities of an organism and tasks of healthcare effectiveness increase. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2004;6:25-29. Russian.

3. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. International Journal of Cardiology. 2010;141(2):122-131. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543

4. Grippo AJ. Opinion: "Heart Rate Variability, Health and Well-Being: A Systems Perspective" Research Topic. Frontiers in Public Health. 2017;5:246. DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00246

5. Shkhvatsabaya IK, Konstantinov EN, Gundarov IA. New approach to understanding the hemodynamic norm. Kardiologiia. 1981;21(3):10-14. Russian.

6. Shlyk NI. The heart rate and regulation type of children, teenagers and sportsmen. Izhevsk: «Udmurt university»; 2009. Russian.

7. Gundarov IA, Pushkar YuT, Konstantinov EN. On the standards of central hemodynamics determined by the method of tetrapolar thoracic rheography. Terapevticheskii arkhiv. 1983;4:26-28. Russian.

8. Teregulov YuE. To the method of determining the types of central hemodynamics in clinical practice. Practical medicine. 2011;4(52):138-140. Russian.

9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93(5):1043-1065.

10. Baevsky RM, Ivanov GG, Chireikin LV, et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (guidelines). Journal of Arrhythmology. 2002;24:65-86. Russian.

11. Averyanova IV, Maksimov AL. Cardiovascular profiles and heart rate variability observed in young male residents of Magadan region having different hemodynamic types. Tomsk State University Journal of Biology. 2017;40:132-149. Russian. DOI: https://doi.org/10.17223/19988591/40/8

12. Vlasova SV, Nifontova OL, Sokolovskaya LV. Adaptation of the cardiovascular system of students to physical exercise. Fundamental Research. 2012;11(6):1320-1323. Russian.

13. Olyashev NV, Varentsova IA, Pushkina VN. Cardiorespiratory system's indices in young men with different blood circulation types. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2014;21(4):28-33. Russian. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco17246

14. Yoo HH, Yune SJ, Im SJ, et al. Heart Rate Variability-Measured Stress and Academic Achievement in Medical Students. Medical Principles and Practice. 2021;30:193-200. DOI: https://doi.org/10.1159/000513781

15. Fleishman AN. Slow fluctuations of hemodynamics. Novosibirsk: Science; 1999. Russian.

16. Pankova NB, Alkhinova IB, Afanasyeva EV. Functional characteristics of the cardiovascular system in adolescents with prehypertension. Fiziologiya Cheloveka. 2010;36(3):82-89. Russian.

17. Khaspekova NB. Diagnostic informativeness of heart rate variability monitoring. Journal of Arrhythmology. 2003;32:15-23. Russian.

18. Armour JA, Kember GC. Cardiac sensory neurons. In: Armour JA, Ardell JL, editors. Basic and Clinical Neurocardiology. New York, NY: Oxford University Press; 2004.

19. Hadase M, Azuma A, Zen K, et al. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. Circulation Journal. 2004;68(4):343-347. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.68.343

20. Koenig J, Jarczok MN, Warth M, et al. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability – A replication using short term measurements. Journal of Nutrition, Health and Aging. 2014;18:300-302. DOI: https://doi.org/10.1007/s12603-014-0022-6

21. Molfino A, Fiorentini A, Tubani L, et al. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. European Journal of Clinical Nutrition. 2009;63:1263-1265. DOI: https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.35

22. Indumathy J, Pal GK, Pravati Pal, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. Obesity Research and Clinical Practice. 2015;9(1):55-66. DOI: https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.01.007

23. Riva P, Martini G, Rabbia F, et al. Obesity and autonomic function in adolescence. Clinical and Experimental Hypertension. 2001;23(1-2):57-67. DOI: https://doi.org/10.1081/CEH-100001197

24. Rabbia F, Silke B, Conterno A, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. Obesity Research. 2003;11(4):541-548. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2003.76

25. Magalhães BC, Soares Júnior NJS, Dias Filho CAA, et al. Effect of obesity on sleep quality, anthropometric and autonomic parameters in adolescent. Sleep Science. 2020;13(4):298-303. DOI: https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200037

26. Nagai N, Matsumoto T, Kita H, et al. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. Obesity Research. 2003;11(1):25-32. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2003.6

27. Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, et al. Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(8):4215. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22084215

28. Owens AP. The Role of Heart Rate Variability in the Future of Remote Digital Biomarkers. Frontiers in Neuroscience. 2020;14:582145. DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2020.582145

Received 27 April 2022
Revised 23 August 2022
Accepted 9 September 2022

Information about the author

Victoria A. Belyayeva, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Institute of Biomedical Investigations – an Affiliate of the Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: pursh@inbox.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8126-5275.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8 **УДК 618.3-06**

Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности

Т.О. Баев, И.А. Панова, Г.Н. Кузьменко, М.М. Клычева, С.Б. Назаров

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», ул. Победы, д. 20, г. Иваново, 153045, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.О. Баев (baevtimofey@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Гипертензивные расстройства при беременности остаются наиболее значимой проблемой современного акушерства, занимая основное место в структуре материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. Развитие гипертензивных расстройств в период гестации сопряжено с нарушениями в системе микроциркуляции, состояние которой определяется морфофункциональными свойствами ее компонентов. Комплексное изучение состояния микроциркуляции у беременных женщин с артериальной гипертензией позволит расширить представления о ее роли в патогенезе гипертензивных расстройств. **Цель исследования:** Оценить состояние системы микроциркуляции и ее регуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза в III триместре беременности. **Материалы и методы:** На базе ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России обследованы 151 женщина в III триместре беременности. В исследование вошли 101 пациентка с гипертензивными расстройствами различного генеза. Из них 21 женщина с умеренной преэклампсией, 24 женщины с тяжелой преэклампсией, 35 женщин с хронической артериальной гипертензией и 21 женщина с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией. Группу контроля составили 50 женщин без признаков гипертензивных расстройств. Дана клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп. Выполнена оценка агрегационной активности эритроцитов. Изучено состояние системы микроциркуляции и ее регуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии. **Результаты:** Все виды гипертензивных расстройств у беременных сопровождаются повышением агрегационной активности эритроцитов, что подтверждается повышением среднего размера агрегата, показателя агрегации и снижением процента неагригированных эритроцитов. По данным лазерной допплеровской флоуметрии у беременных с гипертензивными расстройствами выявлены морфофункциональные нарушения микрососудов на фоне угнетения активных и активации пассивных механизмов регуляции микрокровотока с преобладанием патологических типов микроциркуляции. **Заключение:** Нарушения микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами разнообразны и связаны с реологическими изменениями крови и патологией микрососудов.

Ключевые слова: беременность; хроническая артериальная гипертензия; преэклампсия; агрегация эритроцитов; микроциркуляция; регуляция микроциркуляции

Для цитирования: Баев ТО, Панова ИА, Кузьменко ГН, и др. Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):113-128. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8

The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy

Timofey O. Baev, Irina A. Panova, Galina N. Kuzmenko, Maya M. Klycheva, Sergey B. Nazarov

Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo,
20 Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russian Federation
Corresponding author: Timofey O. Baev (baevtimofey@mail.ru)

Abstract

Background: Hypertensive disorders during pregnancy remain the most significant problem of modern obstetrics, taking the main place in the structure of maternal and prenatal mortality and morbidity. The development of hypertensive disorders during gestation is associated with disturbances in the microcirculation system, the state of which is determined by the morphological and functional properties of its components. A comprehensive study of the state of microcirculation in pregnant women with arterial hypertension will expand the understanding of its role in the pathogenesis of hypertensive disorders. **The aim of the study:** To evaluate the state of the microcirculatory system and its regulation in pregnant women with various genesis hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods:** A total of 151 women in the third trimester of pregnancy were examined at Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo. The study involved 101 patients with hypertensive disorders of various origins, including 21 women with moderate preeclampsia, 24 women with severe preeclampsia, 35 women with chronic hypertension and 21 women with chronic hypertension plus preeclampsia. The control group consisted of 50 women without signs of hypertensive disorders. Clinical and anamnestic characteristics of the study groups are given. We evaluate aggregation activity of erythrocytes. We studied the state of the microcirculation system and its regulation by laser Doppler flowmetry. **Results:** All types of hypertensive disorders in pregnant women are accompanied by an increase in the aggregation activity of erythrocytes, which is confirmed by an increase in the average aggregate size, aggregation index and a decrease in the percentage of non-aggregated erythrocytes. According to laser Doppler flowmetry, in pregnant women with hypertensive disorders, morphological and functional disorders of microvessels were revealed against the background of inhibition of active and activation of passive mechanisms of microcirculation regulation with a predominance of pathological types of microcirculation. **Conclusion:** Microcirculation disorders in pregnant women with hypertensive disorders are diverse and are associated with rheological changes in the blood and pathology of microvessels.

Keywords: pregnancy; chronic arterial hypertension; preeclampsia; erythrocyte aggregation; microcirculation; microcirculatory regulation

For citation: Baev TO, Panova IA, Kuzmenko GN, et al. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):113-128. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8

Введение. В современном акушерстве проблема артериальной гипертензии (АГ) не теряет своей актуальности ввиду высокой ее распространенности и тяжести последствий для организма женщины и плода. По данным большинства зарубежных авторов, АГ осложняет течение 5-10% всех беременностей, в России данные о ее частоте еще выше – у 5-30% беременных [1, 2]. На сегодняшнее время АГ при беременности по-прежнему ассоциируется с повышенной материнской и неонатальной заболеваемостью и смертностью, а также с рядом осложнений гестации [3].

Известно, что в период беременности организм женщины претерпевает ряд физиологических адаптационных изменений, охватывающих, в частности, систему кровообращения [4]. Во время неосложненной беременности изменения кровообращения, обусловленные периферической вазодилатацией и ангиогенезом, являются важнейшими компонентами, обеспечивающими адекватные условия для развития плода, постоянство внутренней среды организма и микроциркуляции (МЦ) [5]. Конечным звеном в системе кровообращения является микроциркуляторное русло, которое подвергается наибольшему сопротивлению току крови за счет его структуры сосудистой стенки и гемореологических свойств крови. Ключевая роль в реологическом поведении крови отводится морфофункциональным параметрам эритроцитов, которые в наибольшей степени определяют эффективность тканевой перфузии и газообмена на уровне микроциркуляторного кровотока [6]. Адекватное функционирование системы МЦ обеспечивается только при условии физиологических взаимодействий форменных элементов крови и неизмененного эндотелия микрососудов [7]. Однако в условиях АГ выявляются различные нарушения МЦ, что вносит отдельный вклад в формирование срыва адаптационных изменений в системе кровообращения.

На сегодняшний день проблема изучения МЦ при различных заболеваниях вызывает большой интерес. Учитывая сложности прижизненного исследования системы МЦ, радом авторов были продемонстрированы данные, указывающие на морфофункциональные изменения сосудов МЦ у пациентов с АГ, сформированы концепции дисфункции эндотелия и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [8-11]. В тоже время сведения о комплексной оценке состояния микроциркуляции и ее регуляции при разных формах гипертензивных расстройств во время гестации малочисленны. Ряд исследователей отмечают, что у женщин с преэклампсией (ПЭ) изменения в системе МЦ связаны как с нарушением сосудистого компонента [12, 13], так и с усилением агрегационной активности эритроцитов, выраженность которых зависит от степени ее тяжести [14, 15]. В тоже время, сведения об изучении состояния МЦ у женщин с другими формами гипертензивных расстройства, в частности у беременных с хронической АГ (ХАГ) и присоединившейся ПЭ отсутствуют.

Цель исследования. Оценить состояние системы микроциркуляции и ее регуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности.

Материалы и методы. Нами было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 151 женщины в сроке 28-40 недель гестации. Основная группа – 101 женщина с гипертензивными расстройствами.

В зависимости от вида гипертензивного расстройства все обследованные основной группы были разделены на беременных с умеренной преэклампсией (I группа, n=21), с тяжелой преэклампсией (II группа, n=24), с хронической артериальной гипертензией (III группа, n=35) и с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (IV группа, n=35).

Группа сравнения (контроль) – 50 женщин без гипертензивных расстройств. Критерии исключения: гестационная и вторичная АГ, анемия средней и тяжелой степени, сахарный диабет, воспалительные заболевания в стадии обострения, прием антиагрегантов или антикоагулянтов на момент обследования. Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании. Научная работа одобрена этическим комитетом (Выписка из протокола № 1 от 28.11.2019 г.).

Материал исследования – периферическая кровь, взятая из локтевой вены при поступлении в стационар. Оценивалась спонтанная агрегационная активность эритроцитов с вычислением значений среднего размера агрегата (СРА, от. ед.), показателя агрегации (ПА, от. ед.), процента неагригированных эритроцитов (ПНА, %) [16].

Исследование состояния периферического кровотока выполнялось методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием аппарата «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва). Регистрацию параметров ЛДФ выполняли с помощью датчика, который фиксировался на коже наружной поверхности левого предплечья (зона Захарьина-Геда) в положении беременной лежа на спине, после 15 минут стабилизации гемодинамики. Длительность записи составляла 3 минуты. Обработка полученных результатов проводилась автоматически с помощью программного обеспечения для регистрации и обработки информации аппаратов "ЛАКК" (ООО НПП "ЛАЗМА", версия 3.2.0.439). На первом этапе исследования МЦ определяли базовые параметры кровотока: показатель МЦ (ПМ, пф. ед.), среднеквадратичное отклонение (СКО, пф. ед.) и коэффициент вариации тканевого кровотока ($К_v$, %) определяемый по формуле: $К_v$= СКО/ ПМ×100%.

В дальнейшем проводили анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний перфузий при помощи программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. Вклад активных механизмов регуляции МЦ оценивался за счет амплитуды в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) спектре колебаний. Вклад пассивных механизмов модуляции кровотока представлен амплитудой дыхательных (Ад) и пульсовых (Ас) колебаний, значения которых выражались в перфузионных единицах. Автоматически рассчитывалось соотношение активных и пассивных механизмов регуляции, отражающее эффективность МЦ (ИЭМ, пф. ед.), а также показатель шунтирования (ПШ, пф. ед.) крови по артериовенозным анастомозам (АВА) микроциркуляторной сети.

С целью выявления адаптационных резервов системы МЦ выполнялась дыхательная проба (ДП, %). В основу пробы лег вазомоторный рефлекс, запускаемый глубоким и быстрым вдохом, который вызывает сужение артериол и кратковременное снижение тканевой перфузии, по степени, снижения которой изучали состояние приносящего и венулярного звена МЦ.

На основании параметров базального кровотока и данных АЧС определяли гемодинамический тип МЦ, который является итоговой оценкой микроциркуляторных нарушений у беременных женщин.

Математическая и статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ: «Excel, 2010» (США), «Statistica for Windows 13.3» (StatSoft Inc., США). Проверка на нормальность распределения проводилась при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Учитывая ненормальное распределение признаков, рассчитывалась медиана (Me) с указанием 25-го (Q1) и 75-го (Q3) перцентилей. Оценка достоверности различий между показателями проводилась при помощи критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Оценка значимости распределения качественного признака проводилась с помощью двухточечного критерия Фишера. Различия между показателями считались статистически значимыми при значении $p<0,05$. Корреляционную связь между исследуемыми показа-

телями определяли методом ранговой корреляции Спирмена (r) для непараметрических данных.

Результаты и их обсуждение. При анализе клинических и анамнестических данных было выявлено, что у пациенток с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ средний возраст составил 36,0 [32,0;40,0] и 35,5 [33,5;38,0] лет, что значимо выше в сравнении с группой контроля (30,0 [25,0;34,0], p=0,001 в обоих случаях) и группами женщин с умеренной (28,0 [26,0;32,0], p=0,001 и p=0,01) и тяжелой ПЭ (27,0 [24,0;34,0], p=0,0001 в обоих случаях). В группе с ХАГ по сравнению с пациентками контрольной группы, с умеренной ПЭ, с тяжелой ПЭ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ наблюдалось наибольшее количество сельских жителей (p=0,04 и p=0,01 соответственно). В группах с умеренной и тяжелой ПЭ по сравнению с контрольной группой значимо чаще встречались незамужние женщины (p=0,04 и p=0,01 соответственно). Среди наследственных заболеваний у пациенток с ХАГ по сравнению с группой контроля значимо чаще наблюдалась предрасположенность к АГ (p=0,001).

Экстрагенитальная патология значимо чаще встречалась у пациенток с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля (p=0,001 в обоих случаях). У данной категории пациенток частота встречаемости заболеваний мочевыделительной системы (хронического пиелонефрита) в структуре экстрагенитальной патологии была значимо выше, чем в контрольной группе (p=0,02 и p=0,04). Женщины с ХАГ по сравнению с группой контроля, с умеренной и тяжелой ПЭ, а также с женщинами с ХАГ с присоединившейся ПЭ чаще страдали ожирением (p=0,0001, p=0,001, p=0,001, p=0,01 соответственно).

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в группе с ХАГ доля первобеременных была значимо меньше по сравнению с группой контроля и женщинами с умеренной и тяжелой ПЭ (p=0,041, p=0,03, p=0,01 соответственно). При изучении паритета родов было установлено, что первородящие женщины значимо чаще встречались в контрольной группе, а также в группах с умеренной и тяжелой ПЭ по сравнению с группой с ХАГ (p=0,03 во всех случаях). В свою очередь, в группе с ХАГ чаще наблюдались повторнородящие женщины по сравнению с группой контроля, с умеренной и тяжелой ПЭ (p=0,01 во всех случаях).

При поступлении в стационар у всех женщин с гипертензивными расстройствами значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) были значимо выше по сравнению с женщинами контрольной группы (p=0,001 во всех случаях). У пациенток с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ показатели САД и ДАД были значимо выше по сравнению с женщинами с умеренной ПЭ и ХАГ (p=0,01 во всех случаях). Уровень протеинурии в суточной моче при поступлении в стационар был значимо выше у женщин в группе с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, чем в группе женщин с умеренной ПЭ (p=0,03 и p=0,01 соответственно).

Агрегационная способность эритроцитов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами представлена в таблице 1.

В группах с гипертензивными расстройствами отмечено значимое повышение агрегационной активности эритроцитов, которое проявлялось увеличением СРА эритроцитов на 4,35% у женщин с умеренной ПЭ, на 17,4% у женщин с тяжелой ПЭ, на 16,6% у женщин с ХАГ и на 13,9% при ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля (p=0,03, p=0,01, p=0,002, p=0,01 соответственно). Величина ПА также была увеличена: у женщин с умеренной ПЭ – на 27,1%, при тяжелой ПЭ – на 25,0%, при ХАГ – на 35,7% и у женщин с ХАГ с ПЭ – на 34,0% по сравнению с контролем (p=0,003, p=0,01, p=0,0001, p=0,001 соответственно). При этом ПНЭ у женщин с умеренной и тяжелой ПЭ был меньше на 30,1% и 29,5% соответственно, у женщин с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ на 36,4% и 32,5% по сравнению с группой контроля (p=0,002 и p=0,01, p=0,001, p=0,001 соответственно).

Таблица 1

Агрегационная способность эритроцитов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Table 1

Aggregation ability of erythrocytes in pregnant women with hypertensive disorders

Показатели	**Контрольная группа** (n=50)	**Умеренная ПЭ** (n=21)	**Тяжелая ПЭ** (n=24)	**ХАГ** (n=35)	**ХАГ с ПЭ** (n=21)
Средний размер агрегата, отн. ед.	6,44 [5,73-6,93]	6,72 [5,98-8,33]	7,56 [5,98;8,6]	7,51 [5,95-8,4]	7,34 [6,41-8,19]
P		P1=0,03	P1=0,01	P1=0,002	P1=0,01
Показатель агрегации, отн. ед.	2,44 [2,12-3,04]	3,10 [2,60-3,62]	3,05 [2,77-3,94]	3,31 [2,77-3,89]	3,27 [2,65-3,89]
P		P1=0,003	P1=0,01	P1=0,0001	P1=0,001
Процент неагригированных эритроцитов, %	30,2 [20,6-35,9]	21,1 [15,9-25,1]	21,3 [14,9-25,3]	19,2 [15,7-24,9]	20,4 [14,3-24,4]
P		P1=0,002	P1=0,01	P1=0,001	P1=0,001

Примечание: p1 – уровень значимости по сравнению с контрольной группой.
Note: p1 – the level of significance compared to the control group.

Согласно современным представлениям одним из звеньев в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных, независимо от нозологической формы, является оксидативный стресс, продукты которого оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, приводя к развитию воспалительной реакции и генерализованной эндотелиальной дисфункции [17, 18, 19]. Активация процессов ПОЛ внутри и вне эритроцитов приводит к дезорганизации мембранно-рецепторных и пострецепторных структур эритроцитов, приводящая к нарушению основных функций клеток (деформируемость, агрегация, анионный заряд мембраны), что вносит дополнительный вклад в микроциркуляторные расстройства [7, 20, 21, 22]. Наше исследование продемонстрировало повышение агрегации эритроцитов у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ, что согласуется с данными других авторов [14, 23]. Наряду с этим, усиление агрегационной активности эритроцитов наблюдалось и у женщин с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ. Ряд авторов связывают выявленные изменения агрегационной активности эритроцитов с двумя основными факторами – состоянием плазмы крови и состоянием самой мембраны эритроцитов. Среди компонентов плазмы крови большую роль в усилении агрегации эритроцитов играет увеличение концентрации крупномолекулярных белков, которые выступают в роли «мостиков» между отдельными эритроцитами. Кроме этого, повышению агрегации эритроцитов способствует изменение поверхностного заряда мембран эритроцитов в результате интенсивного ПОЛ, продукты которого приводят к альтерации электроотрицательных белков [24, 25].

Параметры базального кровотока в МЦ русле у беременных женщин с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ представлены в таблице 2.

При анализе параметров базального кровотока по данным ЛДФ выявлено, что ПМ у беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ был значимо ниже по сравнению с группой контроля (p=0,001 в обоих случаях), с умеренной ПЭ (p=0,01 в обоих случаях) и с ХАГ (p=0,001, p=0,01). Данные изменения свидетельствуют о снижении притока крови в микроциркуляторное русло за счет уменьшения просвета приносящих сосудов. При этом, ПМ у женщин с умеренной ПЭ и ХАГ был значимо выше по сравнению с группой контроля (p=0,01, p=0,001), что демонстрирует усиление притока крови в микроциркулятор-

ное русло в этих группах [26]. Дополнительно, у пациенток с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ выявлено увеличение показателя Kv по сравнению с контролем (p=0,001, p=0,01), с умеренной ПЭ (p=0,01 в обоих случаях) и с ХАГ (p=0,001, p=0,02), что свидетельствует об усилении напряженности механизмов модуляции кровотока с целью поддержания перфузии органов [27].

Таблица 2

Параметры базального кровотока в МЦ русле у беременных женщин с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Table 2

Basal blood flow parameters in the microvasculature in pregnant women with hypertensive disorders according to LDF

Показатели	**Контрольная группа** (n=50)	**Умеренная ПЭ** (n=21)	**Тяжелая ПЭ** (n=24)	**ХАГ** (n=35)	**ХАГ-ПЭ** (n=21)
ПМ, пф. ед.	6.64 [5.80;8,50]	9,32 (5,02;10,9)	2,88 (2,11;7,34)	10,3 (6,4;11,4)	3,67 (2,29;9,77)
P		P1=0,01	P1=0,001 P2=0,01	P1=0,0001 P3=0,001	P1=0,001 P2=0,01 P4=0,01
СКО, пф. ед.	0,98 (0,66;1,23)	1,13 (0,75;1,37)	1,18 (0,82;1,56)	1,19 (0,82;1,57)	1,0 (0,84;1,39)
Kv, пф. ед.	14,74 (8,78;18,34)	12,16 (6,94;22,6)	45,34 (16,0;62,9)	13,1 (7,96;20,81)	24,4 (11,2; 50,24)
P			P1=0,001 P2=0,01	P3=0,001	P1=0,01 P2=0,01 P4=0,02

Примечание: p1 – уровень значимости по сравнению с контрольной группой; p2 – уровень значимости по сравнению с умеренной преэклампсией; p3 – уровень значимости по сравнению с тяжелой преэклампсией; p4 – уровень значимости по сравнению с хронической артериальной гипертензией.
Note: p1 – the level of significance compared with the control group; p2 – the level of significance compared with moderate preeclampsia; p3 – the level of significance compared with severe preeclampsia; p4 – the level of significance compared with chronic arterial hypertension.

Показатели АЧС колебаний кровотока в МЦ русле у беременных женщин с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ представлены в таблице 3.

Анализ АЧС колебаний по данным ЛДФ позволяет дать более полное представление о механизмах регуляции в системе МЦ. Результаты исследования продемонстрировали снижение Аэ колебаний во всех группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля (p=0,003, p=0,001, p=0,001, p=0,01). Известно, что колебания в данном диапазоне связаны с функционированием эндотелия сосудов и рилизингом в кровь основного вазодилататора оксида азота (NO), который регулирует тонус сосудов и принимает участие в регуляции давления [28]. Снижение Аэ колебаний позволяет говорить об эндотелиальной дисфункции сосудов МЦ русла у пациенток с гипертензивными расстройствами, и как следствие снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов. Наряду со снижением Аэ колебаний у пациенток с гипертензивными расстройствами наблюдалось снижение Ан колебаний. Однако статистически значимое различие наблюдалось только у женщин с умеренной, тяжелой ПЭ и с ХАГ по сравнению со значениями данного показателя у женщин контрольной группы (p=0,002, p=0,001, p=0,001). Снижение Ан колебаний свидетельствует о повышении воздействия адренергических волокон симпатической нервной системы на сосуды мышечного типа прекапиллярного сегмента микроциркуляторного русла, и, следовательно, о повышении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (вазоконстрикции) [29]. Вклад Ам колебаний в общую мощ-

ность спектра в нашем исследовании оставалась неизменной во всех группах, что, вероятно, говорит о сохранности миогенного компонента регуляции тонуса сфинктеров сосудов прекапиллярного сегмента МЦ.

Таблица 3

Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в микроциркуляторном русле у беременных женщин с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Table 3

Parameters of the amplitude-frequency spectrum of blood flow fluctuations in the microvasculature in pregnant women with hypertensive disorders according to LDF

Показатели	**Контрольная группа** (n=50)	**Умеренная ПЭ** (n=21)	**Тяжелая ПЭ** (n=24)	**ХАГ** (n=35)	**ХАГ-ПЭ** (n=21)
$А_Э$, пф. ед.	0,41 (0,25;0,48)	0,07 (00,29)	0,08 (0;0,35)	0 (0;0,18)	0,21 (0;0,39)
P		P1=0,003	P1=0,001	P1=0,0001	P1=0,01
$А_Н$, пф. ед.	0,42 (0,30;0,55)	0,26 (0,09;0,58)	0,29 (0,03;0,56)	0,19 (0;0,41)	0,36 (0,19;0,46)
P		P1=0,002	P1=0,001	P1=0,001	
$А_М$, пф. ед.	0,46 (0,24;0,64)	0,43 (0,22;0,59)	0,45 (0,29;0,59)	0,45 (0,30;0,73)	0,45 (0,32;0,55)
$А_Д$, пф. ед.	0,21 (0,15;0,28)	0,30 (0,21;0,38)	0,33 (0,18;0,41)	0,37 (0,17;0,69)	0,18 (0,15;0,31)
P		P1=0,04	P1=0,001	P1=0,01	
$А_С$, пф. ед.	0,46 (0,32;0,68)	0,65 (0,42;0,73)	0,56 (0,41;0,63)	0,68 (0,43;0,85)	0,67 (0,40;0,87)
P				P1=0,001	P1=0,04
ПШ, пф. ед.	0,85 (0,61;1,10)	0,95 (0,72;1,10)	1,10 (0,62;1,18)	1,02 (0;0,82)	0,87 (0,66;1,17)
P			P1=0,02		
ИЭМ, пф. ед.	2,61 (1,70;3,6)	1,73 (1,45;3,3)	1,99 (1,27;2,71)	1,82 (1,3;3,1)	1,74 (1,3;4,1)

Примечание: p1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p2 – уровень значимости по сравнению с умеренной преэклампсией; p3 – уровень значимости по сравнению с тяжелой преэклампсией; p4 – уровень значимости по сравнению с хронической артериальной гипертензией.
Note: p1 – the level of significance compared with the control group; p2 – the level of significance compared with moderate preeclampsia; p3 – the level of significance compared with severe preeclampsia; p4 – the level of significance compared with chronic arterial hypertension.

Амплитуда эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний являются активными тонус формирующими механизмами регуляции микрокровотока, которые непосредственно воздействуют на стенку сосудов и реализуются путем периодического изменения сопротивления сосудов току крови посредством сокращения и расслабления мышечного компонента сосудов, что создает поперечное колебание кровотока. Комплексное взаимодействие активных механизмов регуляции кровотока обеспечивает адекватный нутритивный кровоток в системе МЦ [30].

Выявленные нами изменения Аэ и Ан колебаний у женщины с гипертензивными расстройствами говорит о снижении вклада активных модуляторов микрокровотока в общую мощность спектра, морфофункциональной перестройке микрососудов, дисфункциональных нарушениях эндотелия, характеризующихся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и повышенным нейрогенным компонентом тонуса сосудов прекапиллярного сегмента МЦ русла, что приводит к ограничению перфузии [31].

Повышение тонуса прекапиллярного сегмента МЦ, оказывающего сопротивление микрокровотоку у пациенток с гипертензивными расстройствами закономерно приводит к дренированию части крови по артериоловенулярным анастомозам (АВА), приводя к застойным явлениям в венулярном звене МЦ, что было установлено в ранее проведенных исследованиях. Снижение оттока крови из сосудов венулярного звена

МЦ может приводить к возрастанию объема крови и скоплению эритроцитов в них, что подтверждается в ЛДФ-грамме увеличением Ад колебаний у пациенток с умеренной, тяжелой ПЭ и ХАГ по сравнению с контролем (p=0,04, p=0,001, p=0,01) [31]. На активацию шунтового кровотока указывают и значение ПШ, которое у пациенток с тяжелой ПЭ было значимо выше, чем у женщин контрольной группой (p=0,02). Среди пассивных механизмов модуляции у пациенток с гипертензивными расстройствами отмечено увеличение показателя, отражающего увеличение притока крови в МЦ русло (Ас колебаний), достигшее, статистически значимого уровня только в группе с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля (p=0,001, p=0,04). Увеличение доли пассивных механизмов модуляции кровотока компенсирует недостаточный вклад эндотелиальных и нейрогенных механизмов гемоперфузии. У пациенток группы контроля наблюдалось сбалансированность механизмов регуляции МЦ с преобладанием активных модуляторов кровотока.

При проведении дыхательной пробы только у женщин с ХАГ отмечалось недостаточное уменьшении перфузии в ответ на функциональное воздействие по сравнению с контролем (p=0,01), с тяжелой ПЭ (p=0,04) и ХАГ с ПЭ (p=0,02). Вероятно, причиной такого отклонения может быть низкая скорость движения эритроцитов при наличии в ней застойных явлений.

Комплексная оценка показателей ЛДФ позволила выявить преобладающие гемодинамические типы МЦ у пациенток с гипертензивными расстройствами (Табл. 4).

Таблица 4

Структура гемодинамических типов микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Table 4

The structure of hemodynamic types of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders

Показатели	**Контрольная группа** (n=50)	**Умеренная ПЭ** (n=21)	**Тяжелая ПЭ** (n=24)	**ХАГ** (n=35)	**ХАГ-ПЭ** (n=21)
Нормоциркуляторный тип	58,0% (n=29)	14,3% (n=3)	–	14,3% (n=5)	9,5% (n=2)
P		P1=0,001	P1=0,001	P1=0,001 P3=0,04	P1=0,001
Гиперемический тип	42,0% (n=21)	66,7% (n=14)	25,0% (n=6)	71,4% (n=25)	33,3% (n=7)
P		P1=0,03	P2=0,01	P1=0,001 P3=0,001	P2=0,01 P4=0,001
Спастический тип	–	14,3% (n=3)	50,0% (n=12)	8,6% (n=3)	28,6% (n=6)
		P1=0,01	P1=0,001 P2=0,001	P1=0,01 P3=0,0001	P1=0,001 P4=0,02
Застойно-стазический тип	–	4,8% (n=1)	25,0% (n=6)	5,7% (n=2)	28,6% (n=6)
P			P1=0,001 P2=0,001	P3=0,0001	P1=0,001 P2=0,02 P4=0,001

Примечание: p1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p2 – уровень значимости по сравнению с умеренной преэклампсией; p3 – уровень значимости по сравнению с тяжелой преэклампсией; p4 – уровень значимости по сравнению с хронической артериальной гипертензией.

Note: p1 – the level of significance compared with the control group; p2 – the level of significance compared with moderate preeclampsia; p3 – the level of significance compared with severe preeclampsia; p4 – the level of significance compared with chronic arterial hypertension.

В контрольной группе у 58,0% пациенток наблюдался нормоциркуляторный тип МЦ, в 42,0% случаев отмечен гиперемический тип. В свою очередь, у пациенток с гипертензивными расстройствами отмечалась низкая частота встречаемости нормоциркуляторного типа МЦ: у женщин с умеренной ПЭ (14,3%), у женщин с ХАГ (14,3%) и ХАГ с присоединившейся ПЭ (9,5%). У женщин с тяжелой ПЭ нормоциркуляторного типа МЦ выявлено не было. У пациенток с ПЭ гемодинамические типы МЦ варьировали в зависимости от степени ее тяжести: при умеренной ПЭ достоверно чаще наблюдался гиперемический тип МЦ по сравнению с женщинами контрольной группы и с тяжелой ПЭ (p=0,03, p=0,01). В свою очередь у женщин с тяжелой ПЭ достоверно чаще встречался спастический и застойностазический типы МЦ по сравнению с женщинами контрольной группы (p=0,001 в обоих случаях), с умеренной ПЭ (p=0,001 в обоих случаях) и с ХАГ (p=0,001 в обоих случаях). У пациенток с ХАГ преобладал гиперемический тип МЦ по сравнению с контрольной группой, с тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ (p=0,001 в всех случаях). При присоединении ПЭ к ХАГ наблюдалось перераспределение типов МЦ в сторону спастического по сравнению с контролем и с ХАГ (p=0,001, p=0,02) и застойностазического типа МЦ по сравнению с женщинами без гипертензивных расстройств (p=0,001), с умеренной ПЭ (p=0,02) и с ХАГ (p=0,001).

В ходе корреляционного анализа между агрегационной способностью эритроцитов и параметрами МЦ по данным ЛДФ в исследуемых группах было выявлено следующее: у пациенток с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, показатель агрегации эритроцитов имел отрицательную связь с Аэ (r=-0,38, p=0,02) и Ан колебаний (r=-0,39, p=0,03). Процент неагрегированных эритроцитов имел прямую корреляционную связь с Аэ (r=0,45, p=0,01) и Ан колебаний (r=0,43, p=0,02).

Таким образом, у пациенток с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ выявлены функциональные нарушения в системе МЦ. Снижение вазомоторной активности прекапилляров, выражающееся повышением тонуса данного сегмента МЦ русла и ограничивающее нутритивный кровоток, приводит к повышению ОПСС и активации шунтового кровотока с формированием венозного застоя в венулярном звене МЦ. Ограничение вазомоторной активности сосудов обусловлено влиянием, с одной стороны, эндотелиальной дисфункцией с ограничением высвобождения NO и преобладанием вазоконстрикторных реакций, с другой повышением влияния симпатических адренергических влияний на функциональное состояние гладкомышечных клеток сосудов. Частичное угнетение механизмов саморегуляции МЦ русла отчасти компенсировалось увеличением доли участия пассивных механизмов – Ад и/или Ас колебаний.

В связи с вышеуказанными изменениями функционального состояния МЦ у пациенток с гипертензивными расстройствами обнаружена гетерогенность гемодинамических типов МЦ с преобладанием доли патологических. В структуре гемодинамических типов МЦ появление гиперемического типа связано с компенсаторной реакцией организма в ответ на повышение сосудистого сопротивления и давления на стенку капилляра за счет высоких резервных возможностей на начальном этапе формирования АГ, в частности у пациенток с ПЭ. В МЦ русле наблюдалось усиление притока крови за счет повышения числа функционирующих сосудов, что способствовало снижению давления на их стенку [32]. Кроме этого, у пациенток с ХАГ подобный результат может быть следствием предшествующей адекватной гипотензивной терапией, на фоне которой отмечается восстановление вазодилатации [33]. Однако по мере прогрессирования заболевания отмечается срыв компенсаторных механизмов, и гиперемический тип МЦ становится патологическим. Увеличение перфузии тканей кровью в данном случае следует считать непродуктивным, поскольку она обусловлена не нутритивным кровотоком, а

активизацией шунтового кровотока и венозным застоем в венулярном сегменте МЦ [31].

У пациенток с гипертензивными расстройствами дальнейшее воздействие высокого ОПСС на стенки сосудов МЦ русла создает условия для сужения резистивных сосудов или закрытия их просвета в результате сокращения прекапиллярных сосудов [34]. В результате сужения артериол наблюдается снижение притока крови, богатой форменными элементам, что обуславливает превращение функционирующих капилляров в плазматические. Вследствие этого в МЦ русле наблюдается снижение плотности функционирующих капилляров. Данное явление называется рарефикацией, которое протекает в две стадии. Первоначально рарефикация МЦ русла является функциональной и обусловлена нейрогуморальными вазоконстрикторными факторами [35]. На ЛДФ-грамме функциональная стадия рарефикации выражается в виде спастического гемодинамического типа. На второй стадии рарефикации наблюдается структурная перестройка сосудистой стенки, что приводит к редукции и уменьшению числа ранее функционирующих микрососудов [9]. На ЛДФ-грамме органическая рарефикация представлена застойностазическим гемодинамическим типом МЦ.

Наряду со структурно-функциональными изменениями стенки микрососудов, в формировании патологических типов МЦ у пациенток с гипертензивными расстройствами могут принимать участие эритроциты крови, нарушение агрегационной активности которых вносит дополнительный вклад в ограничение функциональных возможностей МЦ русла. Так, при повышении агрегации эритроцитов в кровеносной системе агрегаты могут закупоривать прекапиллярные сосуды, вызывая снижение притока крови в МЦ русло, и как следствие нарушение кровотока в соответствующих капиллярах. Кроме этого, усиленная агрегация эритроцитов в венулярном сегменте МЦ может приводить к замедлению тока крови, вплоть до его полной остановки, что приводят к снижению резерва микроциркуляторной продуктивности и, как следствие, к ухудшению тканевой перфузии [36, 37].

Заключение. У женщин с гипертензивными расстройствами выявлены нарушения микроциркуляции, связанные с повышенной агрегационной способностью эритроцитов и проявляющиеся по данным лазерной допплеровской флоуметрии угнетением активных механизмов регуляции кровотока на фоне активизации пассивных механизмов модуляции кровотока с преобладанием патологических типов микроциркуляции.

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. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension during pregnancy. Current Hypertension Reports. 2020;22(9):1-9.
DOI: https://doi.org/10.1007/s11906-020-01070-0
2. Балушкина АА, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, и др. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):89-94. DOI: https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-2-89-94
3. Шахбазова НА. Группы высокого и низкого риска развития гипертензивных расстройств при беременности. Российский кардиологический журнал. 2018;4(156):19-24. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-19-24
4. De Haas S, Ghossein-Doha C, Van Kuijk SMJ, et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(2):177-187. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.17360

5. Роненсон АМ, Шифман ЕМ, Куликов АВ. Волемические и гемодинамические изменения у беременных, рожениц и родильниц. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2018;5(1):4-8. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-4-8

6. Nader E, Skinner S, Romana M, et al. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. Frontiers in Physiology. 2019;10:1329. DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01329

7. Подзолков ВИ, Королева ТВ, Писарев МВ, и др. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):591-597. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597

8. Федорович АА. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(4):11-26. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26

9. Kalandarov DM, Mirzakarimova DB, Primkulova GN, et al. The state of microcirculation in hypertension. European science review. 2018;9-10-2:67-69.

10. Islam MS. Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology. Switzerland: Springer, Cham; 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44251-8

11. Сысоев КА. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):447-456. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456

12. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(1):5- 11. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115

13. Ospina-Tascón GA, Calvache AJN, Quinones E, et al. Microcirculatory blood flow derangements during severe preeclampsia and HELLP syndrome. Pregnancy Hypertension. 2017;10:124-130. DOI: https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.07.140

14. Брагина ЛБ, Брагина ВА. Клиническое значение гемореологических показателей у беременных с преэклампсией. В: Баклушин АЕ, редактор. От факультета усовершенствования врачей – к институту последипломного образования: история и достижения. Материалы Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института последипломного образования ИвГМА; 2 декабря 2015 г. Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России; 2015:84-85.

15. Csiszar B, Galos G, Funke S, et al. Peripartum Investigation of Red Blood Cell Properties in Women Diagnosed with Early-Onset Preeclampsia. Cells. 2021;10(10):2714. DOI: https://doi.org/10.3390/cells10102714

16. Медведев ИН, Савченко АП, Завалишина СЮ, и др. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. Российский кардиологический журнал. 2009;5:42-45.

17. Панова ИА, Рокотянская ЕА, Кузьменко ГН, и др. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(10):692-696. DOI: https://doi.org/10.18821/0869- 2084-2016-10-692-696

18. Дзугкоев СГ, Гармаш ОЮ, Тедтоева АИ. Механизмы нарушения функции эндотелия при метаболическом синдроме беременных и у больных с ИБС II ФК. В: Добаев АЗ, редактор. Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. Материалы IX Международной научно-практической конференции; 12-14 декабря 2019 г. Владикавказ: ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; 2019:91-94.

19. Зобова ДА, Власова ТИ, Тюрина ЕП, и др. Эндотелиальное поражение в развитии гипоксии плода при преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. 2019;6:161-169.

20. McNamee AP, Horobin JT, Tansley GD, et al. Oxidative stress increases erythrocyte sensitivity to shear mediated damage. Artificial Organs. 2018;42(2):184-192. DOI: https://doi.org/10.1111/aor.12997

21. Скорятина ИА, Медведев ИН. Агрегация эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших симвастатин на фоне немедикаментозного воздействия. Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2018;20(10):102-105. DOI: http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10

22. Омертаева ДЕ, Вазенмиллер ДВ, Айтишева ЛБ. Перекисное окисление липидов у беременных с гестозом. Вестник алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2017;3:23-32.

23. Муравьев АВ, Михайлов ПВ, Тихомирова ИА. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(2):90-100. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-2-90-100

24. Баев ТО, Панова ИА, Назаров СБ. Морфофункциональная характеристика эритроцитов у пациенток с хронической артериальной гипертензией в III триместре беременности. В: Баклушина ЕК, Вотякова ОИ, Герасимов АМ, и др., редакторы. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием; 6 апреля 2021 г. Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 2021:91-93.

25. Филиппова ОВ, Сергеев СЛ, Гаврилюк ЕВ, и др. Взаимосвязь оксидантных нарушений и изменений белкового спектра эритроцитов при средней степени тяжести преэклампсии. Успехи современной науки. 2017;5(1):72-75.

26. Фаттахов ВВ, Максумова НВ. Неинвазивные методы выявления микроваскулярной патологии. Практическая медицина. 2018;16(1):43-48.

27. Небиеридзе НН. Влияние трансформирующего фактора роста на жесткость сосудистой стенки и состояние регионарного кровотока у больных артериальной гипертензией [диссертация]. Москва; 2021.

28. Раваева МЮ, Чуян ЕН, Бирюкова ЕА, и др. Показатели микроциркуляции крыс, находящихся в условиях комбинированного действия хронического и острого стресса. Орбиталь. 2018;2(3):23-29.

29. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд. 2-е. Москва: Ленанд; 2020.

30. Сафонова ТН, Кинтюхина НП, Сидоров ВВ, и др. Исследование микроциркуляции кровотока и лимфотока в коже век методом лазерной допплеровской флоуметрии. Вестник офтальмологии. 2017;133(3):16-21. DOI: https://doi.org/10.17116/oftalma2017133316-21

31. Васильев АП, Стрельцова НН, Секисова МА. Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертонией по результатам лазерной допплеровской флоуметрии. Российский кардиологический журнал. 2015;4:7-12. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-7-12

32. Кораблина НА. Клинико-диагностическое значение параметров кровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии у беременных с гестозом легкой и средней степеней тяжести. Contraception. 2013;87(4):16-23.

33. Рогаткин ДА, Глазкова ПА, Куликова ДА, и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертонии? Альманах клинической медицины. 2019;47(7):662-668. DOI: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-073

34. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, et al. Microcirculation in hypertensive patients. Biorheology. 2013;50(5-6):241-255. DOI: https://doi.org/10.3233/BIR-130645

35. Королев АИ, Федорович АА, Горшков АЮ, и др. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):4-10. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10

36. Литвицкий ПФ. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92

37. Субботина ТИ, Бантыш Б.Б. Патологические нарушения кровообращения и микроциркуляции. Тула: Издательство ТулГУ; 2021.

References

1. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension during pregnancy. Current Hypertension Reports. 2020;22(9):1-9. DOI: https://doi.org/10.1007/s11906-020-01070-0

2. Balushkina AA, Tyutyunnik VL, Kan NE, et al. Prediction and laboratory diagnostics of hypertensive disorders in pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(2):89-94. Russian. DOI: https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-2-89-94

3. Shakhbazova NA. Risk groups for pregnancy hypertensive disorders development. Russian Journal of Cardiology. 2018;4(156):19-24. Russian. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-19-24

4. De Haas S, Ghossein-Doha C, Van Kuijk SMJ, et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(2):177-187. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.17360

5. Ronenson AM, Shifman EM, Kulikov AV. Blood volume and hemodynamic changes in pregnants, parturients and puerperae. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2018;1(5):4-8. Russian. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-4-8

6. Nader E, Skinner S, Romana M, et al. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. Frontiers in Physiology. 2019;10:1329. DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01329

7. Podzolkov VI, Koroleva TV, Pisarev MV, et al. Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):591-597. Russian. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597

8. Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(4):11-26. Russian. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26

9. Kalandarov DM, Mirzakarimova DB, Primkulova GN, et al. The state of microcirculation in hypertension. European science review. 2018;9-10-2:67-69.

10. Islam MS. Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology. Switzerland: Springer, Cham; 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44251-8

11. Sysoev KA. Morphofunctional alterations in endothelium in the pathogenesis of essential hypertension. Arterial Hypertension (Russian Federation). 2017;23(5):447-456. Russian. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456

12. Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(1):5- 11. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115

13. Ospina-Tascón GA, Calvache AJN, Quinones E, et al. Microcirculatory blood flow derangements during severe preeclampsia and HELLP syndrome. Pregnancy Hypertension. 2017;10:124-130. DOI: https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.07.140

14. Bragina LB, Bragina VA. Clinical significance of hemorheological parameters in pregnant women with preeclampsia. In: Baklushin AE, editor. From the Faculty of Postgraduate Education to the Institute of Postgraduate Education: History and Achievements. Materials of the Anniversary Scientific and Practical Conference dedicated to the 30th anniversary of the Institute of Postgraduate Education of IvGMA. Ivanovo: GBOU VPO IvGMA Minzdrava Rossii; 2015:84-85. Russian.

15. Csiszar B, Galos G, Funke S, et al. Peripartum Investigation of Red Blood Cell Properties in Women Diagnosed with Early-Onset Preeclampsia. Cells. 2021;10(10):2714. DOI: https://doi.org/10.3390/cells10102714

16. Medvedev IN, Savchenko AP, Zavalishina SYu, et al. Methodology of blood rheology assessment in various clinical situations. Russian Journal of Cardiology. 2009;5:42-45. Russian.

17. Panova IA, Rokotyanskaya EA, Kuzmenko GN, et al. The markers of inflammation reaction and dysfunction of endothelium in pregnant women with hypertension disorders of various genesis. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2016;61(10):692-696. Russian. DOI: https://doi.org/10.18821/0869- 2084-2016-10-692-696

18. Dzugkoev SG, Garmash OYu, Tedtoeva AI. Mechanisms of endothelial dysfunction in metabolic syndrome of pregnant women and in patients with IHD II FC. In: Dobaev AZ, editor. Young scientists in solving urgent problems of science. Materials of the IX International Scientific and Practical Conference. Vladikavkaz: FGBUN FNTS «Vladikavkazskiy nauchnyy tsentr Rossiyskoy akademii nauk»; 2019:91-94. Russian.

19. Zobova DA, Vlasova TI, Tyurina EP, et al. Endothelial dysfunction in the development of fetal hypoxia in preeclampsia. Modern Problems of Science and Education. 2019;6:161-169. Russian.

20. McNamee AP, Horobin JT, Tansley GD, et al. Oxidative stress increases erythrocyte sensitivity to shear mediated damage. Artificial Organs. 2018;42(2):184-192. DOI: https://doi.org/10.1111/aor.12997

21. Skoryatina I.A., Medvedev I.N. Aggregation of erythrocytes in patients with arterial hy-

pertension with dislipidemia, receiving simvastatine on the background of non-medical effects. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2018;20(10):102-105. Russian. DOI: http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-10

22. Omertaeva DE, Vazenmiller DV, Aitisheva LB. Lipid peroxidation in pregnant women with preeclampsia. Vestnik almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey. 2017;3:23-32. Russian.

23. Muravyov AV, Mikhailov PV, Tikhomirova IA. Microcirculation and Hemorheology: points of interaction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(2):90-100. Russian. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-2-90-100

24. Baev TO, Panova IA, Nazarov SB. Morphofunctional characteristics of erythrocytes in patients with chronic arterial hypertension in the third trimester of pregnancy. In: Baklushina EK, Votyakova OI, Gerasimov AM, et al., editors. Medico-biological, clinical and social issues of human health and pathology. Materials of the VII All-Russian scientific conference of students and young scientists with international participation. Ivanovo: FGBOU VO IvGMA Minzdrava Rossii; 2021:91-93. Russian.

25. Filippova OV, Sergeev SL, Gavrilyuk EV, et al. Interrelation of oxidatic violations and changes of the proteinaceous range of erythrocytes at moderate preeclampsia. Uspekhi sovremennoy nauki. 2017;5(1):72-75. Russian.

26. Fattakhov VV, Maksumova NV. Modern methods of detection of microvascular pathology. Practical medicine. 2018;16(1):43-48. Russian.

27. Nebieridze NN. Influence of transforming growth factor on the stiffness of the vascular wall and the state of regional blood flow in patients with arterial hypertension [dissertation]. Moscow; 2021. Russian.

28. Ravaeva MYu, Chuyan EN, Biryukova EA, et al. Parameters of rats microcirculation under chronic and acute stress combined action. The Orbital. 2018;2(3):23-29. Russian.

29. Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems: Fluctuations, information, non-linearity. Guide for doctors. 2nd edition. Moscow: Lenand; 2020. Russian.

30. Safonova TN, Kintukhina NP, Sidorov VV, et al. Microcirculatory blood and lymph flow examination in eyelid skin by laser Doppler flowmetry. Vestnik Oftalmologii. 2017;133(3):16- 21. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/oftalma2017133316-21

31. Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA. Skin microcirculatory organization types in arterial hypertension by the data of doppler flowmetry. Russian Journal of Cardiology. 2015;4:7-12. Russian. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-7-12

32. Korablina NA. Clinical diagnostic value of parameters of blood flow by laser doppler floumetrii in pregnant women with gestosis mild to moderate degrees of severity. Contraception. 2013;87(4):16-23.

33. Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikova DA, et al. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(7):662-668. Russian. DOI: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-073

34. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, et al. Microcirculation in hypertensive patients. Biorheology. 2013;50(5-6):241-255. DOI: https://doi.org/10.3233/BIR-130645

35. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYu, et al. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(2):4-10. Russian. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10

36. Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(1):82-92. Russian. DOI: https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92

37. Subbotina TI, Bantysh B.B. Pathological disorders of blood circulation and microcirculation. Tula: Izdatel'stvo TulGU; 2021. Russian.

Статья поступила в редакцию 6 марта 2022 г.
Поступила после доработки 4 июля 2022 г.
Принята к печати 22 августа 2022 г.

Received 6 March 2022
Revised 4 July 2022
Accepted 22 August 2022

Информация об авторах

Тимофей Олегович Баев, аспирант по научной специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская

Федерация, E-mail: baevtimofey@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8198-0316.
Ирина Александровна Панова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: ia_panova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0828-6547.
Галина Николаевна Кузьменко, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5772-9271.
Майя Михайловна Клычева, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: maya.klycheva@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1725-8505.
Сергей Борисович Назаров, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново, Российская Федерация, E-mail: sb_nazarov@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1545-7655.

Information about the authors
Timofey O. Baev, Post-graduate Student in Scientific Specialty 3.1.4 – Obstetrics and Gynecology, Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo, Russia, E-mail: baevtimofey@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8198-0316.
Irina A. Panova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation, Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo, Russia, E-mail: ia_panova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0828-6547.
Galina N. Kuzmenko, Doct. Sci. (Medicine), Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo, Russia, E-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5772-9271.
Maya M. Klycheva, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo, Russia, E-mail: maya.klycheva@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1725-8505.
Sergey B. Nazarov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Research Institute of Mother and Child, Ivanovo, Russia, E-mail: sb_nazarov@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1545-7655.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-9 **УДК 614.8:251.37-486.73(207.18)**

Гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией

И.В. Лев[1], Н.М. Агарков[2,3], Л.В. Стародубцева[2]

[1] Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Бескудниковский бульвар, д. 59а, г. Москва, 127486, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», ул. 50 лет Октября, д. 94, г. Курск, 305040, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: И.В. Лев (vitalaxen@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Диабетическая ретинопатия остаётся одной из ведущих причин нарушения зрения, однако дефицитарный профиль данных пациентов, за исключением когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений, остаётся практически неизученным. Нуждается в обосновании также гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией. **Цель исследования:** Обоснование и оценка эффективности гериатрической тактики ведения пациентов с диабетической ретинопатией. **Материалы и методы:** В клинических условиях обследовано 244 пациента, страдающих диабетической ретинопатией, среди которых выполнены комплексная офтальмологическая и гериатрическая оценка в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Изучены ведущие клинические гериатрические синдромы у 244 пациентов с диабетической ретинопатией и 200 пациентов без этого заболевания. С учётом выполненной комплексной гериатрической оценки научно обоснована и реализована гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией (основная группа, n=127). Контролем служили 117 пациентов с диабетической ретинопатией, которым выполнены стандартные лечебные мероприятия. Оценка результативности проведенного лечения проведена через 1 год. **Результаты:** Среди пациентов с диабетической ретинопатией статистически значимо чаще диагностировались синдром риска падений 64,2±3,1 против 12,5±2,3 случаев среди пациентов без диабетической ретинопатии на 100 обследованных, синдром падений 45,0±3,2 случаев против 19,5±2,87 случаев на 100 обследованных, тревожно-депрессивный синдром 65,8±3,2 случаев против 41,5±3,5 случаев на 100 обследованных, нарушений общей двигательной активности 47,9±3,2 против 18,5±2,7 случаев на 100 обследованных. Применение в основной группе гериатрической тактики ведения, включающей коррекцию зрительного дефицита, синдрома падений и риска падений, нормализацию сна, проведение курсов психотерапии, применение для улучшения гериатрического и оксидативного статуса «Тыквеола», применение «Сулодексида» для коррекции гемоциркуляторных нарушений, позволило существенно снизить частоту дефицитарных синдромов и прежде всего

синдрома риска падений до 34,4±4,2 против 60,0±4,6 случаев на 100 пролеченных в контрольной группе, синдрома падений до 23,2±3,8 случаев против 36,5±4,5 случаев, тревожно-депрессивного синдрома до 32,8±4,2 случаев против 57,4±4,6 случаев соответственно. **Заключение:** Гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией является более эффективной.
Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; гериатрические синдромы; гериатрическая тактика

Для цитирования: Лев ИВ, Агарков НМ, Стародубцева ЛВ. Гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):129-141. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-9

Geriatric management tactics for patients with diabetic retinopathy

Inna V. Lev[1], Nikolay M. Agarkov[2,3], Liliya V. Starodubtseva[2]

[1] Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,
59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia
[2] Southwest State University,
94 50 let Oktyabrya St., Kursk, 305040, Russia
[3] Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Corresponding author: Inna V. Lev (vitalaxen@mail.ru)

Abstract

Background: Diabetic retinopathy remains one of the leading causes of visual impairment, however, the deficit profile of these patients, with the exception of cognitive and anxiety-depressive disorders, remains virtually unexplored. The geriatric tactics of managing patients with diabetic retinopathy also needs justification. **The aim of the study:** Substantiation and evaluation of the effectiveness of geriatric management tactics for patients with diabetic retinopathy. **Materials and methods:** In clinical conditions, 244 patients suffering from diabetic retinopathy were examined. In these patients a comprehensive ophthalmological and geriatric assessment was performed in accordance with the recommendations of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. The leading clinical geriatric syndromes were studied in 244 patients with diabetic retinopathy and 200 patients without this disease. Taking into account the performed comprehensive geriatric assessment, the geriatric tactics of managing patients with diabetic retinopathy (main group, n=127) was scientifically substantiated and implemented. The control consisted of 117 patients with diabetic retinopathy who underwent standard therapeutic measures. Evaluation of the effectiveness of the treatment was carried out after 1 year. **Results:** In patients with diabetic retinopathy, the risk syndrome of falls was significantly more often diagnosed – 64.2±3.1 versus 12.5±2.3 cases in patients without diabetic retinopathy per 100 examined, the syndrome of falls – 45.0±3.2 cases versus 19.5±2.87 cases per 100 examined, anxiety-depressive syndrome 65.8±3.2 cases versus 41.5±3.5 cases per 100 examined, violations of general motor activity – 47.9±3.2 versus 18.5±2.7 cases per 100 examined. The use of geriatric management tactics in the main group, including correction of visual deficit, fall syndrome and risk of falls, normalization of sleep, conducting courses of psychotherapy, the use of "Tykveol" to improve geriatric and oxidative status, the use of "Sulodexide" to correct hemocirculatory disorders, significantly reduced the frequency of deficiency syndromes and, above all, the syndrome of risk of falls to

34.4±4.2 vs. 60.0±4.6 cases per 100 treated in the control group, falls syndrome up to 23.2±3.8 cases vs. 36.5±4.5 cases, anxiety-depressive syndrome up to 32.8±4.2 cases versus 57.4±4.6 cases, respectively. **Conclusion:** Geriatric tactics of managing patients with diabetic retinopathy is more effective.
Keywords: diabetic retinopathy; geriatric syndromes; geriatric tactics

For citation: Lev IV, Agarkov NM, Starodubtseva LV. Geriatric management tactics for patients with diabetic retinopathy. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):129-141. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-9

Введение. В 2020 году примерно 596 миллионов человек во всем мире имели нарушение зрения вдаль, а ещё 510 миллионов – нарушенбие зрения вблизи [1]. При этом одной из ведущих причин нарушения зрения вдаль и вблизи экспертами называется диабетическая ретинопатия (ДР). По оценке исследователей, в 2020 году 4,4 миллиона человек имели различные нарушения остроты зрения в результате ДР. Однако это число невелико по сравнению с 160 миллионами людей, страдающих ДР, или примерно 463 миллионами людей, живущих с сахарным диабетом в 2019 году, всем из которых требуется регулярный доступ к получению офтальмологической помощи для снижения долгосрочного риска потери зрения.

Распространенность ДР увеличивается с ростом частоты сахарного диабета во всем мире, особенно в развивающихся странах [2, 3]. Несмотря на то, что существуют различные подходы к оценке распространенности ДР обзор современных публикаций по многим странам свидетельствует о значительной частоте обсуждаемой нозологии, варьирующей в широком диапазоне – от 10,3% в Индии до 76,7% в Южной Америке. Мета-аналитическое исследование, проведенное в США, Австралии, Европе и Азии показало, что у 34,6% обследованных была та или иная форма ДР. Признаки ДР выявлены у 79,3% людей с диабетом 1-го типа и 82,3% с диабетом 2-го типа [4]. Прогнозируется, что число людей с диабетической ретинопатией увеличится со 171 миллионов в 2000г. до 336 миллионов в 2030г., которое приведет к росту частоты ДР [5].

Гериатрический статус пациентов, страдающих ДР различной формы и стадии, на сегодняшний день остается малоизученным. Среди дефицитарных состояний при ДР в немногочисленных научных публикациях представлена информация о депрессии и когнитивных нарушениях. Результаты исследований о связи ДР и когнитивных нарушений неоднозначны [5]. Коррекция вышеназванных и других дефицитарных состояний у пациентов с ДР практически не осуществлялась, что способствует их прогрессированию и снижению функциональной активности, повышению зависимости от окружающих при выполнении бытовых и социальных задач. Кроме того, ухудшение гериатрического статуса при отсутствии должной коррекции сопровождается снижением качества жизни пациентов с ДР и приводит к дополнительным социально-экономическим расходам со стороны государства [5, 6]. Следовательно, обоснование гериатрического подхода к ведению пациентов, страдающих ДР, и анализ его результативности представляется актуальным.

Цель исследования. Обоснование и оценка эффективности гериатрической тактики ведения пациентов с ДР.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование проведено в Тамбовском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в 2020-2021гг. среди 244 пациентов с ДР в сравнении с 200 пациентами без ДР. Диагностика ДР осуществлялась в соответствии с критериями, представленными в рекомендациях Американского общества диабетологов [7] и «Национальном руководстве по ДР» [8].

Гериатрический статус пациентов с ДР изучен посредством комплексной гериатрической оценки [9]. Среди обследованной группы пациентов изучены следующие

дефицитарные синдромы: синдром саркопении, синдром гипомобильности, мальнутриции старческой астении, риска падений, падений, слабый или умеренный болевой синдром, нарушение общей двигательной активности, психологические проблемы, когнитивные нарушения, тревожно-депрессивный синдром, синдром нарушения сна, нарушения мочеиспускания, зрительный дефицит. Последний выявлялся по стандартной методике на основе таблиц Сивцева-Головина с определением остроты зрения без коррекции и максимально корригированной остроты зрения. Индекс старческой астении определялся с учетом приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 января 2016 г. №38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гериатрия»» [10]. Синдром старческой астении диагностирован на основе модели Rockwood [11]. Когнитивные нарушения изучены посредством шкалы Mini Mental State Examination [12]. Качество сна исследовано при помощи Питтсбургского индекса качества сна. Тревожно-депрессивный синдром выявлялся с помощью теста Спилбергера-Ханина [13].

Обоснование гериатрической тактики ведения пациентов с ДР проведено на основе анализа распространенности и степени тяжести клинических гериатрических синдромов. Для оценки результативности предложенной гериатрической тактики ведения пациентов с ДР сформировано две группы пациентов: основная группа (n=127) и контрольная группа (n=117). В основной группе реализована гериатрическая тактика, а в контрольной группе – стандартная терапия. Анализ результатов выполнен через 1 год.

При проведении исследования получено письменное согласие на участие пациентов в обследовании и лечении.

Для статистического анализа применялась программа «Statistica 10.0» и непараметрический критерий Т-Уайта. Различие считалось статистически значимым при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение распространенности основных клинических гериатрических синдромов в старших возрастных группах пациентов с наличием и отсутствием ДР выявило статистически значимые различия по некоторым из них и неодинаковую частоту.

Последняя среди пациентов 75-89 лет с рассматриваемой офтальмопатологией наиболее высока для синдрома гипомобильности по отношению к группе возрастного контроля ($P>0,05$). У пациентов старческого возраста с ДР в сравнении с пациентами аналогичного возраста без неё высокую распространенность имеют психологические проблемы ($P<0,01$), синдром когнитивных нарушений ($P>0,05$), синдром нарушения сна ($P>0,05$), синдром саркопении ($P>0,05$), синдром старческой астении ($P<0,001$). Практически одинаковая распространенность в сопоставляемых группах старческого возраста присуща слабому и умеренному болевому синдрому ($P>0,05$) и синдрому нарушений мочеиспускания ($P>0,05$). Среди пациентов 75-89 лет с ДР частота основных клинических гериатрических синдромов статистически значимо выше по сравнению с пациентами старческого возраста без ДР. Данное заключение относится к синдрому риска падений, синдрому падений, нарушений общей двигательной активности, тревожно-депрессивному синдрому (Табл. 1). Следовательно, ДР протекает с более выраженными нарушениями, что необходимо учитывать при реализации гериатрических мероприятий.

Несущественно различается распространенность синдрома мальнутриции, который почти одинаково диагностируется у больных с обсуждаемой офтальмологической патологией. Значительно отличается также в сравниваемых группах больных с ДР частота нарушений общей двигательной активности с доминированием у пациентов 75-89 лет с ДР. Эти и другие достоверные различия в распространенности изученных клинических гериатрических синдромов убедительно свидетельствуют о том, что ДР в старческом возрасте протекает с более

выраженными нарушениями гериатрического статуса. Кроме того, наличие статистически значимых различий в частоте гериатрических синдромов между пациентами старческого возраста с ДР и с её отсутствием показывает на вклад рассматриваемого офтальмозаболевания в формирование этих гериатрических синдромов, что необходимо учитывать в офтальмологической и гериатрической практике.

Таблица 1

Частота основных клинических гериатрических синдромов среди пациентов обследованных групп (на 100 обследованных)

Table 1

Frequency of the main clinical geriatric syndromes in patients of the examined groups (per 100 examined)

Клинический гериатрический синдром	Пациенты 75-89 лет без диабетической ретинопатии	Пациенты 75-89 лет с диабетической ретинопатией
Синдром саркопении	51,5±3,5	54,2±3,2
Синдром гипомобильности	75,0±3,1	80,8±2,5
Синдром мальнутриции	58,5±3,5	60,4±3,2
Синдром старческой астении	69,5±3,3	53,8±3,2*
Синдром риска падений	12,5±2,3	64,2±3,1*
Синдром падений	19,5±2,8	45,0±3,2*
Слабый или умеренный болевой синдром	19,5±2,8	17,9±2,5
Нарушения общей двигательной активности	18,5±2,7	47,9±3,2*
Психологические проблемы	70,5±3,2	52,9±3,2*
Синдром когнитивных нарушений	68,5±3,3	64,2±3,1
Тревожно-депрессивный синдром	41,5±3,5	65,8±3,2*
Синдром нарушения сна	54,5±3,5	57,9±3,2
Синдром нарушений мочеиспускания	6,5±1,7	7,1±1,7

Примечание: *достоверное различие между пациентами старческого возраста.
Note: *significant difference between elderly patients.

Для коррекции функциональных дефицитов, ассоциированных у пациентов 75-89 лет с ДР, и с учётом особенностей гериатрического статуса, обусловленного высокой распространенностью синдрома падений, падений, нарушения общей двигательной активности и тревожно-депрессивного синдрома, дополнительно к лечебно-диагностическим мероприятиям, предусмотренным «Клиническими рекомендациями Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический», использовалась предложенная нами комплексная гериатрическая схема ведения, предусматривающая:

- разработку и использование информационных листов для пациентов и родственников по расширению в рационе питания продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, витамином D;

- для коррекции синдрома риска падений и синдрома падений, выполнение упражнений на устойчивое равновесие;

- обучение выполнению и сохранению способности к сложно-двигательным актам, таким как медленные разворот в левую и правую сторону, перешагивание через низкий бордюр, поочередное касание правой и левой ногами пола по 2-3 минуты 5-10 раз в день;

- нормализация сна немедикаментозными средствами (гигиеническая гимнастика, релаксация, использование теплых ванн перед сном, методики «квадратное» дыхание);

- проведение курсов психотерапии лицензированным специалистом в период пребывания в офтальмологическом стационаре по 2 сеанса ежедневно с пролонгацией по месту жительства;

- проведение общепринятых мероприятий по коррекции когнитивных функций, а также выполнение движений в руках с мелкой моторикой в виде хаотично–чередующегося прикосновения кончиками пальцев кончиков (ногтевых фаланг) других пальцев руки, изображения пальцами рук окружностей, треугольников и других геометрических фигур, выполнение вышеуказанных движений в синхронном и асинхронном режимах правой и левой руками;

- применение для улучшения гериатрического и оксидативного статуса «Тыквеола» по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 2-х месяцев с повторением курсов через полгода;

- улучшение антиоксидантной защиты за счет увеличения потребления продуктов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами;

- применение препарата «Сулодексид» по 600 ед. внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, а затем по 1 капсуле (250 ед.) 2 раза в день на протяжении 40 дней.

Сравнивая эффективность реализованных вариантов лечения у пациентов старческого возраста с ДР в аспекте влияния на распространенность основных клинических гериатрических синдромов необходимо отметить большую результативность предложенной нами гериатрической тактики. Последняя позволила уменьшить достоверно распространенность большего числа изученных клинических гериатрических синдромов, тогда как в контрольной группе на фоне стандартного протокола лечения улучшение гериатрического статуса не произошло по клиническим гериатрическим синдромам, частота которых к концу наблюдения имела тенденцию к снижению.

Среди изученных клинических гериатрических синдромов пациентов контрольной группы наибольшее улучшение функционального статуса произошло по синдрому гипомобильности и синдрому нарушения сна, частота которых практически одинаково уменьшилась после лечения, а также по синдрому когнитивных нарушений. Однако по другим клиническим гериатрическим синдромам, исследованным нами, значимых изменений на момент завершения наблюдений также не выявлено.

В основной группе больных 75-89 лет с ДР более существенно, в сравнении с рассмотренным ранее контролем, улучшился гериатрический статус. Это произошло за счет снижения распространённости, прежде всего, таких клинических гериатрических синдромов как синдром риска падений, падений, нарушений общей двигательной активности, синдром нарушения сна, распространенность которых уменьшилась после проведенного лечения ($P<0,001$) (Табл. 2).

Значительное снижение частоты после завершения лечения пациентов основной группы присуще также тревожно-депрессивному синдрому. В одинаковой степени гериатрическая тактика ведения пациентов старческого возраста обусловила уменьшение распространенности синдрома падений и нарушений общей двигательной активности с достоверным различием как к исходному показателю, так и к значению после завершения наблюдения. В меньшей степени, но статистически значимо понизилось число больных с психологическими проблемами в основной группе. Вместе с тем по таким серьезным клиническим гериатрическим синдромам как синдром саркопении, мальнутриции, гипомобильности и старческой астении на фоне гериатрической тактики у больных старческого возраста с ДР достоверной динамики не отмечалось.

Следовательно, снижение зрительного дефицита у пациентов основной группы с ДР сопровождается достоверным улучшением гериатрического статуса по некоторым клиническим гериатрическим синдромам и прежде всего за счет синдрома падений, риска падений, тревожно–депрессивного синдрома и нарушения общей двигательной активности, чем у пациентов после стандартного лечения. Такой результат снижения частоты основных клинических гериатрических синдромов следует рассматривать как преимущество созданной и реализованной гериатрической тактики ведения пациентов старческого возраста,

страдающих ДР, способствовавшей существенному улучшению дефицитарного профиля пациентов основной группы. Это также подтверждается и снижением распространенности клинических гериатрических синдромов в основной группе.

Таблица 2

Распространённость основных клинических гериатрических синдромов у пациентов 75-89 лет с ДР на фоне реализованных вариантов лечения (на 100 пролеченных)

Table 2

Prevalence of the main clinical geriatric syndromes in 75-89-year-old patients with DR against the background of implemented treatment options (per 100 treated)

Клинический гериатрический синдром	Контрольная группа пациентов		Основная группа пациентов	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Синдром саркопении	54,8±4,6	53,0±4,6	53,6±4,5	50,4±4,5
Синдром гипомобильности	78,3±3,8	74,8±4,6	83,2±3,3	75,0±4,4
Синдром мальнутриции	64,3±4,5	60,9±4,6	56,8±4,4	51,2±4,4
Синдром старческой астении	60,8±4,6	59,1±4,6	62,4±4,3	60,8±4,4
Синдром риска падений	65,2±4,4	60,0±4,6	63,2±4,3	34,4±4,2*,**
Синдром падений	44,3±4,6	36,5±4,5	45,6±4,4	23,2±3,8*,**
Болевой синдром	20,0±3,7	17,4±3,3	16,1±3,3	14,4±3,1
Нарушение общей двигательной активности	49,6±4,7	45,2±4,6	46,4±4,5	22,4±3,7*,**
Психологические проблемы	53,0±4,6	43,5±4,6	53,6±4,5	32,8±4,2*,**
Синдром когнитивных нарушений	63,5±4,5	54,3±4,7	64,8±4,3	56,8±4,3
Тревожно-депрессивный синдром	64,3±4,5	57,4±4,6	68,0±4,1	32,8±4,2*,**
Синдром нарушения сна	43,4±4,6	37,4±4,5	54,4±4,3	41,6±4,4*
Синдром нарушения мочеиспускания	8,7±2,6	8,7±2,6	5,6±2,1	5,6±2,1

Примечание: *достоверное различие между исходным значением и после лечения в каждой группе; **достоверное различие между значением после лечения в основной и контрольной группах.
Note: *significant difference between baseline and after treatment in each group; **significant difference between the value after treatment in the main and control groups.

Превосходство проведенного лечения у пациентов 75-89 лет с ДР в основной группе подтверждается и средней частотой основных клинических гериатрических синдромов на 100 больных с достоверной динамикой распространенности после завершения наблюдения в сравнении с исходным показателем (Рис. 1).

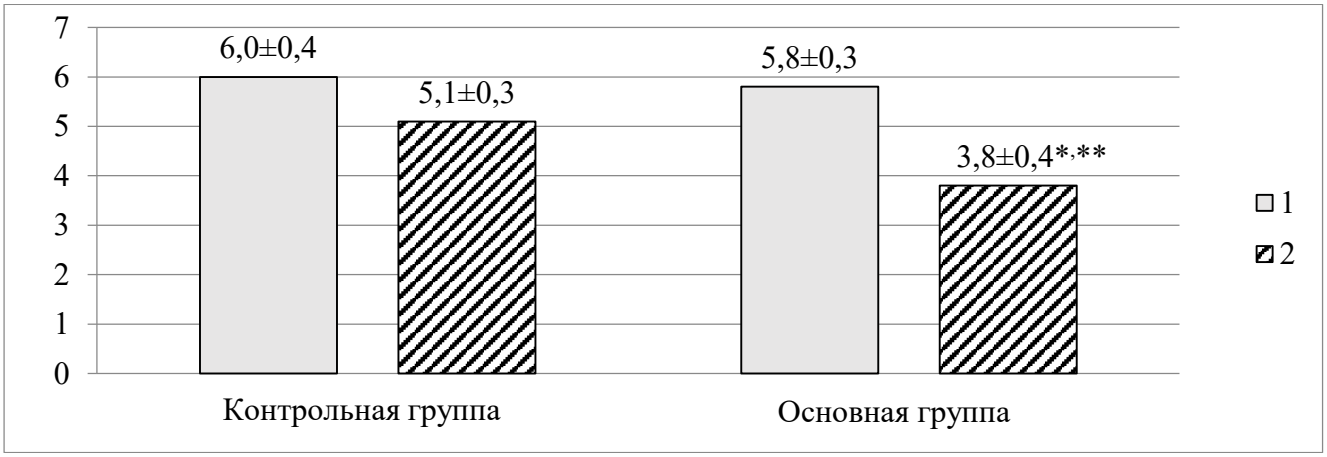
В основной группе средняя распространенность рассматриваемых клинических гериатрических синдромов к концу наблюдения уменьшилась в 1,63 раза, а в контрольной группе – в 1,20 раза. Статистически достоверное снижение средней частоты основных клинических гериатрических синдромов после завершения лечебных мероприятий в сравнении с исходным показателем произошло в обеих группах. Средняя распространенность анализированных клинических гериатрических синдромов на момент окончания лечения в сравниваемых группах достоверно различалась. Среднеарифметическое количество клинических гериатрических синдромов, приходящихся на 1-го пациента старческого возраста после завершения лечения ДР, статистически значимо уменьшилось только в основной группе (Рис. 2).

Примечание: По оси абсцисс – группы и сроки наблюдения; по оси ординат – средняя распространённость изученных клинических гериатрических синдромов на 100 больных; 1 – до лечения; 2 – после лечения; *достоверное различие между исходным значением и после лечения в каждой группе; **достоверное различие между значением после лечения в основной и контрольной группах.

Рис. 1. Средняя частота основных клинических гериатрических синдромов у пациентов 75-89 лет с диабетической ретинопатией после проведенного лечения в основной и контрольной группах (на 100 пациентов)

Note: The abscissa shows groups and terms of observation; the ordinate shows the average prevalence of the studied clinical geriatric syndromes per 100 patients; 1 – before treatment; 2 – after treatment; *significant difference between the initial value and after treatment in each group; **significant difference between the value after treatment in the main and control groups.

Fig. 1. The average frequency of the main clinical geriatric syndromes in 75-89-year-old patients with diabetic retinopathy after treatment in the main and control groups (per 100 patients)



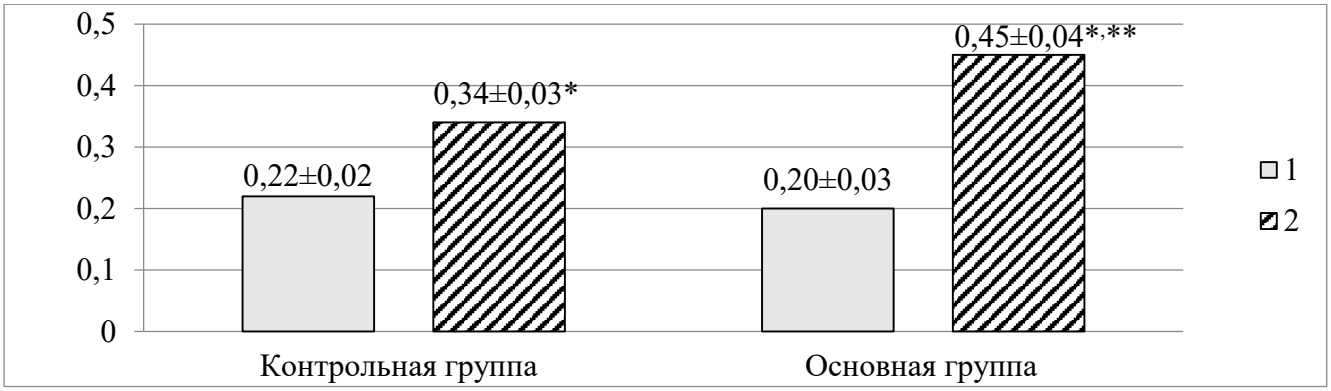
Примечание: По оси абсцисс – группы и сроки наблюдения; по оси ординат – среднее количество изученных клинических гериатрических синдромов на 100 больных; 1 – до начала лечения, 2 – после лечения; *достоверное различие между исходным значением и после лечения в каждой группе; **достоверное различие между значением после лечения в основной и контрольной группах.

Рис. 2. Среднеарифметическое количество основных клинических гериатрических синдромов у пациентов 75-89 лет с диабетической ретинопатией после проведенного лечения в основной и контрольной группах (на 100 больных)

Note: The abscissa shows groups and terms of observation; the ordinate shows the average number of studied clinical geriatric syndromes per 100 patients; 1 – before treatment; 2 – after treatment; *significant difference between baseline and after treatment in each group; **significant difference between the value after treatment in the main and control groups.

Fig. 2. The arithmetic mean number of major clinical geriatric syndromes in 75-89-year-old patients with diabetic retinopathy after treatment in the main and control groups (per 100 patients)

В контрольной группе, несмотря на тенденцию к снижению среднеарифметического числа клинических гериатрических синдромов, оно не достигло достоверной разницы. Кроме того, средняя величина клинических гериатрических синдромов после завершения лечения была достоверно ниже у пациентов 75-89 лет с ДР основной группы (P<0,001) и свидетельствует о снижении зрительного дефицита существеннее в этой когорте. Сам же зрительной дефицит по остроте зрения без коррекции изменился после использованных вариантов лечения неоднозначно (Рис. 3).



Примечание: По оси абсцисс – группы; по оси ординат – острота зрения; 1 – до лечения; 2 – после лечения; *достоверное различие между исходным значением и после лечения в каждой группе; **достоверное различие между значением после лечения в основной и контрольной группах.

Рис. 3. Динамика зрительного дефицита, оцененного по остроте зрения без коррекции, после проведённого лечения у пациентов 75-89 лет с диабетической ретинопатией в основной и контрольной группах (M±m)

Note: The abscissa shows groups; along the y-axis – visual acuity; 1 – before treatment; 2 – after treatment; *significant difference between baseline and after treatment in each group; **significant difference between the value after treatment in the main and control groups.

Fig. 3. Dynamics of visual deficit assessed by visual acuity without correction, after treatment in 75-89-year-old patients with diabetic retinopathy in the main and control groups (M±m)

В исследовании [14] обнаружена обратная взаимосвязь между статусом ретинопатии и оценками когнитивных способностей в том, что участники с отсутствием или легкой ДР, имели более низкую общую когнитивную функцию и имели дефицит внимания, ориентации, памяти, речи и зрительно-пространственных способностей по сравнению с участниками с более тяжелой формой. Эти данные предполагают, что общего патологического процесса когнитивных нарушений и ДР может не быть, и возникает вопрос, почему пациенты с более обширной ДР могут демонстрировать лучшую когнитивную способность. В проспективном исследовании изучалось влияние интенсивного контроля гликемии на осложнения диабета при диабете 2-го и 1-го типа соответственно, и оба показали дозозависимую связь между контролем гликемии и риском развития ДР. Продемонстрированная инверсия этой взаимосвязи с точки зрения познания предполагает, что мозг (или по крайней мере, части мозга, которые регулируют когнитивные функции) могут поразному реагировать на повышенный уровень глюкозы. Возможно, из-за того, что мозг потребляет большую долю доступной глюкозы, он может быть менее восприимчив к повреждению тканей, связанных с глюкозой. Действительно, было постулировано, что мозг может предпочесть более высокие уровни глюкозы.

Однако этот аргумент противоречит влиянию повышенного содержания глюкозы на другие нервные ткани, где существует связь между глюкотоксичностью и невропатическим повреждением. Эта взаимосвязь очевидна поскольку в группе ДР было значительно больше нейропатии, чем

в группе без или легкой ДР. Исследования на животных также свидетельствуют о том, что высокие концентрации глюкозы увеличивают метаболический стресс и повреждают ткани головного мозга, хотя доказательства этого у людей неоднозначны.

Таким образом, вклад глюкотоксичности в когнитивные нарушения неясен. Гликированный гемоглобин не оказал значительного эффекта в окончательной модели, и когда гликемический контроль как независимая переменная для когнитивной функции, то обнаружено, что больные с ДР с более высокими значениями гликированного гемоглобина лучше справлялись с когнтивным тестированием, чем участники с более низкими показателями. Следовательно, необходимы дополнительные исследования, чтобы установить роль гипергликемии в когнитивной функции [15].

В других исследованиях [5, 9], напротив сообщается о наличии связи когнитивных нарушений с развитием ДР и даются патогенетические обоснования таким ассоциациям. В многофакторном анализе пациентов с ДР и частотой когнитивной дисфункции обнаружено, что вероятность возникновения последней любой стадии и тяжести более чем в два раза выше – ОШ=2,32 (ДИ 1,07-5,03) [5]. У пациентов с препролиферативной и пролиферативной ДР шансы развития когнитивных нарушений увеличиваются в три раза – ОШ=3,41 (ДИ 1,06-11,00) по сравнению с пациентами без ДР.

ДР может увеличивать риск умеренных когнитивных нарушений, а частое возникновение умеренных когнитивных нарушений среди пациентов с ДР стало актуальным для многих исследователей. Доказано, что развитие когнитивных нарушений при ДР обусловлено повышенным уровнем гликированного гемоглобина поэтому ДР считается основным фактором риска когнитивного дефицита.

Некоторые китайские ученые считают, что когнитивная дисфункция у пациентов с диабетом 2-го типа связана с микрососудистыми осложнениями диабета. Исследования показали, что на ранней стадии ДР патологические изменения слоя нервных волокон предшествуют микроангиопатии сетчатки [16]. Механизм заключается в том, что набухание нервных клеток вызывает сжатие окружающих микрососудов и стеноз [17].

О связи ДР с депрессией обнаружено крайне мало публикаций, в которых имеются противоречивые данные. В нескольких клинических исследованиях сообщалось, что распространенность депрессии значительно отличается у пациентов с ДР как 1-го, так и 2-го типа диабета. Поперечное исследование в Китае показало, что 35,7% пациентов с ДР имели СД 2-го типа от легкой до тяжелой степени. В исследовании ДР среди белых неиспаноязычных людей исследователи обнаружили, что 45,0% пациентов с ДР принимали какие-либо антидепрессанты. Ситуация, по-видимому, хуже для афроамериканцев: исследование показало, что 50% пациентов с ДР при 2 типе имели депрессию различной степени тяжести. Эта более высокая распространенность может быть связана с более низким уровнем практики лечения диабета и психических расстройств среди афроамериканцев, особенно пожилых людей, по сравнению с белыми. Несмотря на то, что во многих исследованиях изучалась распространенность депрессии у пациентов с ДР, они были основаны на небольших популяциях из той же этнической группы, или ограничивались стационаром. Более того, в опубликованных исследованиях использовались различные шкалы степени тяжести для депрессии, что затрудняло получение согласованных оценок. Кроме того, в большинстве клинических испытаний игнорировалась классификация степени тяжести ДР. Следовательно, точная связь между депрессией и ДР отсутствует. По этим причинам результаты исследований сильно различались. Таким образом, большие популяционные исследования различных рас и возрастных групп с классификацией степени тяжести ДР и стандартной шкалой оценки депрессии необходимы для полного понимания взаимосвязи между депрессией и ДР [3].

Не установлено связи между ДР у пациентов и развитием депрессии [3], поскольку уровень депрессии был сопоставим с контрольной группой (P=0,215). На развитие депрессии у больных с ДР не повлияли пол, хронотип, индекс массы тела, сезон года, дневная сонливость и качество сна. Однако эти факторы не оказали значимого воздействия на формирование тревожности при ДР, несмотря на то, что уровень тревожности был у них выше по сравнению с контролем (p<0,0001) и тревожность повышалась с возрастом.

Однако о высокой распространенности тревоги и депрессии у пациентов с ДР по шкале госпитальной тревоги и депрессии (HADS) сообщается в публикациях Zhang B. et al [18]. Величина HADS-D составила 7,14±3,84 балла, а HADS-A-7,74±3,82 балла соответственно. У 34,3% и 41,1% пациентов, страдающих ДР в возрасте 28-86 лет наблюдались клинические значимые симптомы депрессии (HADS-D≥9) и тревоги (HADS-A≥9) соответственно, из которых 24,8% имели симптомы депрессии и тревоги.

Таким образом, у пациентов с ДР изучены когнитивные нарушения, депрессия и тревожность, в отношении которых получены противоречивые результаты. Другие дефицитарные синдромы при ДР не рассматривались и требуют изучения в новых исследованиях.

Заключение. Осуществление разработанной гериатрической тактики ведения пациентов с ДР свидетельствует о её эффективности и превосходстве над стандартной терапией, направленной только на коррекцию зрительного дефицита. Реализованная гериатрическая тактика среди пациентов основной группы привела к статистически значимому снижению распространенности синдрома риска падений, синдрома падений, нарушений общей двигательной активности, психологических проблем и тревожно-депрессивного синдрома по сравнению как к исходному показателю, так и в сравнении с контрольной группой через 1 год наблюдения. Преимущество предложенного подхода подтверждается также и более существенным уменьшением в основной группе средней частоты основных клинических гериатрических синдромов. Всё это указывает на то, что гериатрическая тактика ведения пациентов с ДР обеспечивает улучшение их гериатрического статуса и имеет, безусловно, практическое значение.

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. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. The Lancet Global Health. 2021;9(4):489-551. DOI: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5
2. Simo R, Stehouwer CDA, Avogaro A. Diabetic retinopathy: looking beyond the eyes. Diabetologia. 2020;63(8):1662-1664. DOI: https://doi.org/10.1016/10.1007/s00125-020-05195-4
3. Gupta P, Gun AT, Man RE, et al. Association between diabetic retinopathy and incident cognitive impairment. British Journal of Ophthalmology. 2019;103(11):1605-1609. DOI: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312807
4. Mathur R, Bhaskaran K, Edwards E, et al. Population trends in the 10-year incidence and prevalence of diabetic retinopathy in the UK: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2004-2014. BMJ open. 2017;7:e014444. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014444
5. Ghaem H, Daneshi N, Riahi S, et al. The Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Shiraz, Southern Iran. Diabetes and Metabolism Journal. 2018;42(6):538-543. DOI: https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0047
6. Peng Y, Guo X, Liu J, et al. Incidence and risk factors for diabetic retinopathy in the com-

munities of Shenzhen. Annals of palliative medicine. 2021;10(1):615-624. DOI: https://doi.org/10.21037/apm-20-2526

7. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(3):412-418. DOI: https://doi.org/10.2337/dc16-2641

8. Астахов ЮС, Нероев ВВ, Шестакова МВ и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». Москва: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»; 2020.

9. Горелик СГ, Ильницкий АН, Прощаев КИ, и др. Опросники и шкалы в геронтологии и гериатрии. Геронтология. 2021; 9(1):1-91.

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. N 38н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия» [Электронный ресурс] [дата обращения 24.03.2022]. URL: https://base.garant.ru/71351832/

11. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005;173(5):489-495. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.050051

12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh RP. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975;12(3):189-198. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

13. Ханин ЮЛ. Исследование тревоги в спорте. Вопросы психологии. 1978;5:94-106.

14. Lu X, Gong W, Wen Z, et al. Correlation Between Diabetic Cognitive Impairment and Diabetic Retinopathy in Patients With T2DM by 1H-MRS. Frontiers in Neurology. 2019;10:1068. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01068

15. Гойдин ДА, Гойдин АП, Фабрикантов ОЛ. Сравнение эффективности различных методик лазеркоагуляции при диабетической ретинопатии. Медицина и физическая культура: наука и практика. 2019;1(1):28-33.

16. Cheng D, Zhao X, Yang S, et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Aging Neuroscience. 2021;13:692911. DOI: https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.692911

17. Yu ZW, Liu R, Li X, et al. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13:1359-1365. DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S249126

18. Zhang B, Wang Q, Zhang X, et al. Association between self-care agency and depression and anxiety in patients with diabetic retinopathy. BMC Ophthalmology. 2021;21(1):123. DOI: https://doi.org/10.1186/s12886-021-01883-w

References

1. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. The Lancet Global Health. 2021;9(4):489-551. DOI: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5

2. Simo R, Stehouwer CDA, Avogaro A. Diabetic retinopathy: looking beyond the eyes. Diabetologia. 2020;63(8):1662-1664. DOI: https://doi.org/10.1016/10.1007/s00125-020-05195-4

3. Gupta P, Gun AT, Man RE, et al. Association between diabetic retinopathy and incident cognitive impairment. British Journal of Ophthalmology. 2019;103(11):1605-1609. DOI: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312807

4. Mathur R, Bhaskaran K, Edwards E, et al. Population trends in the 10-year incidence and prevalence of diabetic retinopathy in the UK: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2004-2014. BMJ open. 2017;7:e014444. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014444

5. Ghaem H, Daneshi N, Riahi S, et al. The Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Shiraz, Southern Iran. Diabetes and Metabolism Journal. 2018;42(6):538-543. DOI: https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0047

6. Peng Y, Guo X, Liu J, et al. Incidence and risk factors for diabetic retinopathy in the communities of Shenzhen. Annals of palliative medicine. 2021;10(1):615-624. DOI: https://doi.org/10.21037/apm-20-2526

7. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(3):412-418. DOI: https://doi.org/10.2337/dc16-2641

8. Astakhov YuS, Neroyev VV, Shestakova MV, et al. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular

edema". Moscow: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey-oftal'mologov»; 2020. Russian.

9. Gorelik SG, Ilnitsky AN, Proshaev KI, et al. Questionnaires and scales in gerontology and geriatrics. Gerontology. 2021;9(1):1-91. Russian.

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 38n dated January 29, 2016 "On approval of the Procedure for providing medical care in the Geriatrics profile" [Internet] [cited 2022 Mar 24]. Russian. Available from: https://base.garant.ru/71351832/

11. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005;173(5):489-495. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.050051

12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh RP. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975;12(3):189-198. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

13. Khanin YuL. The study of anxiety in sports. Voprosy Psychologii. 1978;5:94-106. Russian.

14. Lu X, Gong W, Wen Z, et al. Correlation Between Diabetic Cognitive Impairment and Diabetic Retinopathy in Patients With T2DM by 1H-MRS. Frontiers in Neurology. 2019;10:1068. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01068

15. Goydin DA, Goydin AP, Fabrikantov OL. Effectiveness comparison of laser coagulation in diabetic retinopathy diff erent methods. Meditsina i fi zicheskaya kul'tura: nauka i praktika. 2019;1(1):28-33. Russian.

16. Cheng D, Zhao X, Yang S, et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Aging Neuroscience. 2021;13:692911. DOI: https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.692911

17. Yu ZW, Liu R, Li X, et al. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13:1359-1365. DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S249126

18. Zhang B, Wang Q, Zhang X, et al. Association between self-care agency and depression and anxiety in patients with diabetic retinopathy. BMC Ophthalmology. 2021;21(1):123. DOI: https://doi.org/10.1186/s12886-021-01883-w

Статья поступила в редакцию 24 марта 2022 г.
Поступила после доработки 31 июля 2022 г.
Принята к печати 16 сентября 2022 г.

Received 24 March 2022
Revised 31 July 2022
Accepted 16 September 2022

Информация об авторе
Инна Валерьевна Лев, кандидат медицинских наук, заведующий первым офтальмологическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3436-4059.
Николай Михайлович Агарков, доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4821-3692.
Лилия Викторовна Стародубцева, кандидат технических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: kstu-bmi@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8618-8013.

Information about the author
Inna V. Lev, Cand. Sci. (Medicine), Head of the First Ophthalmological Department, Tambov Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3436-4059.
Nikolay M. Agarkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, Kursk, Senior Researcher at the Laboratory «Problems of Aging», Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4821-3692.
Liliya V. Starodubtseva, Cand. Sci. (Technics), Associate Professor at the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: kstu-bmi@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8618-8013.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-10 **УДК 613.98-617.7-007.681**

Влияние реабилитационных мероприятий на гериатрический профиль пациентов с глаукомой

В.Н. Чуриков[1], В.А. Иванов[2], Т.И. Субботина[3]

[1] Общество с ограниченной ответственностью
«Центр клинической офтальмологии «МЕДИНВЕСТ»,
ул. Студенческая, д. 12а, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тульский государственный университет»,
пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация
Автор для переписки: В.Н. Чуриков (cvn73@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Высокая распространенность глаукомы сопровождается неуклонным снижением функциональной активности из-за существенного зрительного дефицита и ухудшением гериатрического статуса пациентов, который в настоящее время изучен недостаточно. При наличии зрительного дефицита специалистами осуществляется в основном его коррекция хирургическими методами, но реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение гериатрического профиля среди лиц в старческом и пожилом возрасте, осуществляется редко. **Цель исследования:** Анализ влияния реабилитационных мероприятий на гериатрический профиль пациентов с глаукомой. **Материалы и методы:** В исследовании приняли участие 165 пациентов пожилого и старческого возраста с глаукомой (основная группа), среди которых после лазерной трабекулопластики осуществлялись реабилитационные мероприятия с гериатрической направленностью: физические упражнения по улучшению координации глаз и движений рук; выполнение когнитивной гимнастики; силовых упражнений; повышение социальных коммуникаций; увеличение в рационе питания растительного белка, применение нутрицевтика «Фрезубин». В контрольной группе (108 пациентов) проводилось только хирургическое лечение глаукомы. Через год после реабилитации выполнена комплексная гериатрическая оценка с выявлением ведущих клинических дефицитных синдромов. **Результаты:** Среди пациентов старческого и пожилого возраста с глаукомой основной группы на момент завершения наблюдений статистически значимо снизилась распространенность синдрома риска падений с 49,1±4,0 до 22,8±1,9 случаев на 100 пациентов ($p<0,01$) с достоверным различием в сравнении с контрольной группой. Среди пациентов основной группы также уменьшилась распространенность синдрома падений и когнитивных нарушений. В контрольной группе пациентов с глаукомой снизилась только распространенность синдрома падений. При снижении зрительного дефицита пациентов пожилого и старческого возраста через год реабилитации с достижением остроты зрения без коррекции более 0,3 в основной группе отмечено улучшение

гериатрического статуса по четырем дефицитарным синдромам при этом наиболее существенно уменьшилась частота синдрома нарушения общей двигательной активности (p<0,01). В контрольной группе уменьшилась частота синдрома гипомобильности. Величина максимально корригированной остроты зрения повысилась в основной группе статистически значимо с 0,28±0,03 до 0,52±0,04 (p<0,01), а в контрольной группе с 0,24±0,02 до 0,39±0,03 (p<0,01). **Заключение:** Дополнение оперативного лечения пациентов с глаукомой комплексом реабилитационных мероприятий гериатрической направленности существенно улучшает гериатрический профиль.
Ключевые слова: глаукома; реабилитация; гериатрический профиль; гериатрические синдромы

Для цитирования: Чуриков ВН, Иванов ВА, Субботина ТИ. Влияние реабилитационных мероприятий на гериатрический профиль пациентов с глаукомой. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):142-153. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-10

The impact of rehabilitation measures on the geriatric profile of patients with glaucoma

Viktor N. Churikov[1], Viktor A. Ivanov[2], Tatyana I. Subbotina[3]

[1] Center of Clinical Ophthalmology "MEDINVEST",
12a Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
[2] Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia
[3] Tula State University,
92 Lenin Ave., Tula, 300012, Russia
Corresponding author: Viktor N. Churikov (cvn73@mail.ru)

Abstract
Background: The high prevalence of glaucoma is accompanied by a steady decline of functional activity due to a significant visual deficit and deterioration of the geriatric status of patients, which is currently insufficiently studied. In the presence of visual deficiency, specialists mainly correct it by surgical methods, but rehabilitation measures aimed at improving the geriatric profile among senile and elderly people are rarely carried out. **The aim of the study:** To analyze the effect of rehabilitation measures on the geriatric profile of patients with glaucoma. **Materials and methods:** The study involved 165 elderly and senile patients with glaucoma (the main group), among whom, after laser trabeculoplasty, rehabilitation measures with a geriatric orientation were carried out: physical exercises to improve eye coordination and hand movements; performing cognitive gymnastics; strength exercises; increasing social communications; increasing vegetable protein in the diet, the use of nutraceuticals "Frezubin". In the control group (108 patients), only surgical treatment of glaucoma was performed. A year after rehabilitation, a comprehensive geriatric assessment was performed with the identification of leading clinical deficiency syndromes. **Results:** Among senile and elderly patients with glaucoma of the main group, at the time of completion of observations, the prevalence of fall risk syndrome significantly decreased from 49.1±4.0 to 22.8±1.9 cases per 100 patients (p<0.01) with a significant difference compared to the control group. Among the patients of the main group, the prevalence of the syndrome of falls and cognitive impairments also decreased. In the control group of patients with glaucoma, only the prevalence of falls syndrome decreased. With a decrease in the visual deficit of elderly and senile patients after a year of rehabilitation with the achievement of visual

acuity without correction of more than 0.3, an improvement in the geriatric status for four deficit syndromes was noted in the main group, while the frequency of general motor activity disorder syndrome decreased most significantly ($p<0.01$). The frequency of hypomobility syndrome decreased in the control group. The value of the maximally corrected visual acuity increased statistically significantly in the main group from 0.28±0.03 to 0.52±0.04 ($p<0.01$), and in the control group from 0.24±0.02 to 0.39±0.03 ($p<0.01$). **Conclusion:** The proposed rehabilitation measures for the geriatric profile in patients with glaucoma turned out to be more effective.
Keywords: glaucoma; geriatric profile; rehabilitation measures

For citation: Churikov VN, Ivanov VA, Subbotina TI. The impact of rehabilitation measures on the geriatric profile of patients with glaucoma. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):142-153. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-10

Введение. Глаукома в настоящее время выступает ведущей причиной потери зрения и такая тенденция сохранится в последующие годы [1]. Экспертами сообщается, что в 2020 году общее число больных с первичной глаукомой составило около 76 миллионов человек в мире, а к 2040 году число таких пациентов прогнозируется до 112 миллионов человек [1]. По другим оценкам, вследствие увеличения в мире количества пожилого и старческого населения, считается, что глаукома будет являться одной из причин наступления слепоты в мире [2]. На втором месте в структуре причин развития слепоты находятся рефракционные нарушения, составляющие 13,1%. Однако, по прогнозным оценкам количество ослепших в мире из–за развития глаукомы может достигнуть 5,9 и 5,3 миллионов соответственно [3, 4]. Общее же количество заболевших разными формами первичной глаукомы составит в мире 79,6 миллионов человек [5].

Среди гериатрических синдромов, которые изучаются у пациентов с первичной глаукомой, в публикациях последних лет представлены преимущественно сведения о распространенности когнитивных нарушений и депрессии. Изучением когнитивного дефицита и депрессивного статуса у пациентов с первичной глаукомой занимаются в основном иностранные ученые и лишь в нескольких публикациях опубликованы результаты российских специалистов. В частности, в исследовании Малишевской Т.Н. [6] установлены более высокие уровни тревожности и депрессии, увеличение распространённости синдрома нарушения сна, тревожно-депрессивного синдрома среди пациентов с первичной глаукомой по сравнению с возрастным контролем с отсутствием названного заболевания. Показаны особенности синдрома нарушений общей двигательной активности у пациентов с глаукомой [7]. Сообщается о позитивном влиянии рискориентированного лечения на когнитивный статус пожилых пациентов с глаукомой и катарактой [8], но данное исследование, как рассмотренные ниже, не дают целостного представления о гериатрическом континууме пациентов с глаукомой. Однако о связи когнитивных нарушений и плохого зрения вследствие глаукомы в настоящее время имеются скудные и противоречивые данные [5]. Известно о шестилетнем лонгитудинальном изучении когнитивных нарушений в Сингапуре в рамках Сингапурского эпидемиологического исследования глазных болезней, которое состояло из трех основных азиатских этнических групп, набранных в рамках трех исследований: Сингапурского Малайского исследования глаз (2004–2006 гг.), Сингапурского Индийского исследования глаз (2007–2009 гг.) и Сингапурского Китайского исследования глаз (2009–2011 гг.) Пациенты стратифицированы по возрасту и в исследование включены лица в возрасте от 40 до 80 лет в общей сложности 10 033 малайских, индийских и китайских взрослых, завершивших исследование. Когнитивная оценка проведена по сокращенному тесту

ментальных функций из 10 вопросов и только у пациентов старше 60 лет (n=4407 человек). Повторно были обследованы 2478 человек, так как другие пациенты выбыли из исследования по разным причинам [9, 10].

Цель исследования. Анализ влияния реабилитационных мероприятий на гериатрический профиль пациентов с глаукомой.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 165 пациентов пожилого и старческого возраста с глаукомой, входящих в основную группу (Табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп (абс.ч./P±SD) на 100 обследованных

Table 1

Comparative characteristics of patients of the main and control groups (abs.h./P±SD) per 100 examined

Исследуемая характеристика	Контрольная группа	Основная группа	P
Возраст, лет	77,2±2,5	77,8±2,9	>0,05
Артериальная гипертензия I ст.	26 (24,1±3,6)	45 (27,3±2,5)	>0,05
Артериальная гипертензия II ст.	82 (75,9±3,1)	120 (72,3±3,8)	>0,05
Перенесенный инфаркт миокарда	29 (26,9±2,4)	52 (31,2±2,1)	<0,05
Анемия	12 (11,1±1,2)	21 (12,7±1,4)	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность I-II ФК	34 (31,5±2,0)	67 (40,6±3,2)	<0,05
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	18 (16,7±1,9)	24 (14,5±1,7)	>0,05
Сахарный диабет 2-го типа	9 (8,3±1,7)	11 (6,7±1,9)	>0,05
Хроническая почечная недостаточность	24 (22,2±2,9)	33 (20,0±2,1)	>0,05

Контрольную группу составили 108 пациентов аналогичного возраста, которым выполнялась только лазерная трабекулопластика. В основной группе после выполнения лазерной трабекулопластики проводились на амбулаторном этапе реабилитационные мероприятия. Предложенные нами реабилитационные мероприятия были направлены на выявленные в настоящем исследовании доминирующие и представленные дефицитарные синдромы у пациентов с глаукомой – синдром риска падений, падений, психологических проблем и когнитивных нарушений. Они включали в себя физические упражнения по улучшению координации глаз и движений рук по 30-40 минут в неделю; выполнение когнитивной гимнастики по общепринятой методике; силовых упражнений в положении сидя с гантелями весом до 0,5 кг; повышение социальной активности путем общения с родственниками по телефону, волонтерами, специалистами социальной службы; повышение в рационе питания растительного белка до 10-20% суточной потребности, злаков, бобовых и орехов; выполнение дыхательной гимнастики, применение нутрицевтика «Фрезубин» по 300 мл ежедневно в течение 2 месяцев.

Анализ пациентов основной и контрольной групп по наличию сопутствующей соматической патологии не выявил статистически значимых различий, за исключением некоторых заболеваний. Сказанное относится к частоте перенесенного инфаркта миокарда, который чаще встречался среди пациентов основной группы и частоте хронической сердечной недостаточности I-II ФК с аналогичной закономерностью, как и для перенесенного инфаркта миокарда.

При оценке результативности реабилитационных мероприятий через год после их реализации среди пациентов обеих клинических групп проводилась комплексная гериатрическая оценка [11]. Зрительный дефицит и состояние функции зрения определялись на основе комплексного офтальмологического обследования. Острота зрения без коррекции и с коррекцией изучались по таблицам Сивцева-Головина. Проводилось

также определение внутриглазного давления, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии.

Исследование осуществлялось с соблюдением всех этических норм и принципов, принятых в клинической практике.

При статистической обработке производился расчет интенсивных показателей, стандартных отклонений. Сравнение результатов проводилось по критерию X^2. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ частоты основных клинических гериатрических синдромов у пациентов старческого возраста с глаукомой в зависимости от остроты зрения без коррекции после выполненного курса реабилитации выявил различные результаты в сравниваемых группах (Табл. 2).

Таблица 2

Частота основных клинических гериатрических синдромов среди пациентов старческого возраста с глаукомой при остроте зрения без коррекции менее 0,3 на 100 пролеченных (P±SD, %)

Table 2

The frequency of the main clinical geriatric syndromes in elderly patients with glaucoma, with visual acuity without correction less than 0.3 per 100 treated (P±SD, %)

Клинический гериатрический синдром	Контрольная группа		Основная группа	
	исходно	через год реабилитации	исходно	через год реабилитации
Синдром саркопении	47,6±3,9	47,6±3,1	44,1±2,8	45,9±3,8
Синдром гипомобильности	57,8±2,1	55,5±2,9	58,9±2,6	55,9±2,8
Синдром мальнутриции	47,8±4,2	43,7±2,3	48,9±3,4	45,2±2,8
Синдром старческой астении	45,7±3,0	45,7±3,0	45,2±3,8	45,9±2,8
Синдром риска падений	38,4±2,6	31,2±2,9	49,1±4,0	22,8±1,9*.**
Синдром падений	41,2±2,0	33,1±2,1*	44,8±2,5	24,3±2,7*
Болевой синдром	24,5±2,1	18,4±1,5	14,8±1,8	11,1±1,3
Нарушение общей двигательной активности	43,3±3,0	47,1±2,1	41,1±2,6	31,9±3,2
Психологические проблемы	41,6±2,5	41,4±2,6	47,8±2,4	31,2±2,0*
Синдром когнитивных нарушений	49,8±2,3	41,6±2,5	48,9±2,2	24,1±2,0*
Тревожно-депрессивный синдром	41,4±2,5	45,3±2,8	40,3±2,2	32,9±2,6
Синдром нарушения сна	43,5±2,3	47,3±2,3	41,5±2,3	42,2±2,1
Синдром нарушения мочеиспускания	6,1±2,4	6,1±2,4	7,4±2,6	7,4±2,7

Примечание: *достоверное различие между исходным значением и после реабилитации в каждой группе; **достоверное различие между значением после реабилитации в основной и контрольной группах.
Note: *significant difference between the initial value and after rehabilitation in each group; **significant difference between the value after rehabilitation in the main and control groups.

Так, в контрольной группе при использовании стандартной схемы реабилитации к моменту завершения наблюдения среди изученных клинических гериатрических синдромов у пациентов с остротой зрения без коррекции менее 0,3 статистически значимо уменьшилась только распространенность синдрома падений ($P<0,001$). Распространенность синдрома саркопении, синдрома старческой астении осталась без изменений. Частота болевого синдрома, синдрома нарушения общей двигательной активности, психологических проблем, синдрома когнитивных нарушений, тревожно-депрессивного синдрома и синдрома нарушения сна не имели существенных различий между исходным показателем и после завершения лечения ($P>0,05$).

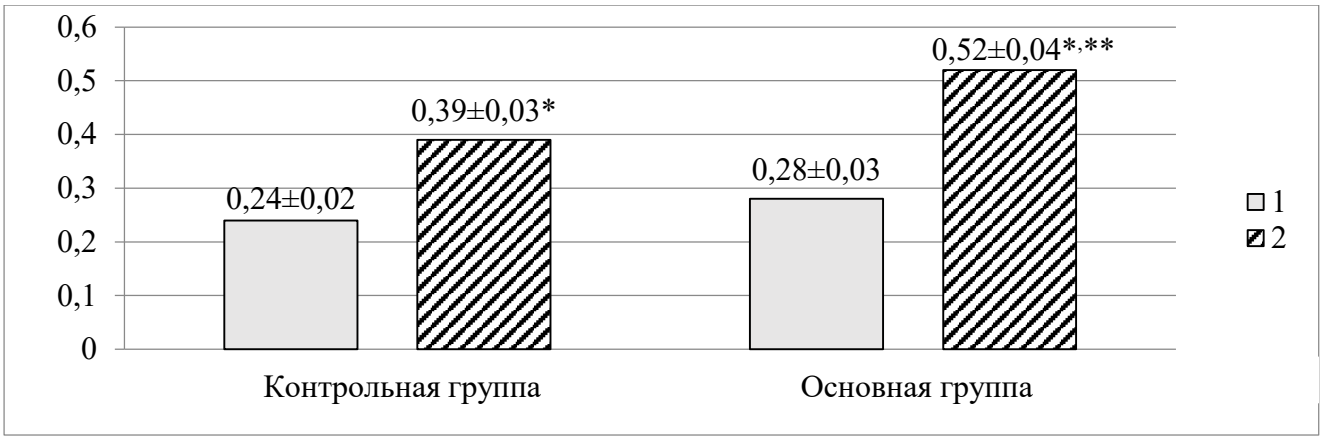
На фоне предложенной нами гериатрической реабилитации глаукомы у пациентов старческого возраста с остротой зрения без коррекции менее 0,3 к моменту

окончания динамического наблюдения достоверно уменьшилась распространенность 4-х клинических гериатрических синдромов. При этом наиболее существенно после лечения понизилась частота синдрома риска падений, которая была достоверной не только по отношению к величине при обращении за медицинской помощью, но и по отношению к показателю после завершения лечения в контрольной группе (P<0,01). Среди пациентов 75-89 лет с глаукомой основной группы статистически достоверно к окончанию лечения снизилась также распространенность синдрома падений, психологических проблем и синдрома когнитивных нарушений. Однако вышеназванные клинические гериатрические синдромы не имели достоверных различий в сравнении с таковыми контрольной группы, диагностированными на момент завершения лечебных мероприятий. Вместе с тем, на наш взгляд, снижение в основной группе частоты синдрома риска падений обусловлено не только уменьшением степени зрительного дефицита, но и улучшением синдромов когнитивно-психологического статуса.

Таким образом, снижение зрительного дефицита по остроте зрения без коррекции менее 0,3 у пациентов старческого возраста с глаукомой после реализации предложенной нами гериатрической реабилитации значительнее улучшилась их функциональность за счет достоверного уменьшения частоты синдрома риска падений, синдрома падений, психологических проблем и синдрома когнитивных нарушений, тогда как после стандартного протокола снизилась частота только синдрома падений.

При снижении зрительного дефицита у пациентов старческого возраста с глаукомой через 1 год после выполненной реабилитации с достижением остроты зрения без коррекции более 0,3 результаты исследования по частоте основных клинических гериатрических синдромов незначительно отличаются от рассмотренного ранее зрительного дефицита менее 0,3. При достижении остроты зрения без коррекции более 0,3 среди больных, которым проводилось стандартное лечение, гериатрический статус достоверно улучшился по 2-м клиническим гериатрическим синдромам – синдрому гипомобильности и тревожно-депрессивному синдрому. Недостоверное уменьшение среди рассматриваемых клинических гериатрических синдромов в контроле характерно для синдрома падений, болевого синдрома, нарушения общей двигательной активности, психологических проблем, синдрома нарушения сна. Несмотря на проведенное лечение у больных 75-89 лет с глаукомой не изменилась распространенность синдрома саркопении, синдрома мальнутриция и старческой астении (P>0,05).

При оценке зрительного дефицита по максимально корригированной остроте зрения у больных старческого возраста после завершения реабилитационных мероприятий выявлено статистически достоверное повышение данного параметра в обеих группах. Однако максимально корригированная острота зрения достоверно выше оказалась на момент завершения лечения среди пациентов основной группы (P<0,05). Следовательно, предложенная тактика по такому важному показателю зрительного дефицита как максимально корригированная острота зрения у пациентов старческого возраста с глаукомой является более успешной. Такой результат достигнут у пациентов основной группы с глаукомой благодаря комплексной гериатрической тактике, предусматривающей коррекцию не только гериатрического статуса, но и зрительного дефицита (Рисунок).



Примечание: По оси абсцисс – сравниваемые группы больных, по оси ординат – максимально корригированная острота зрения. 1 – исходно, 2 – после реабилитации. *достоверное различие между исходным значением и после реабилитации в каждой группе, **достоверное различие между значением после реабилитации в основной и контрольной группах.

Рис. Динамика зрительного дефицита, оценённого по максимально корригированной остроте зрения, после проведённой реабилитации у пациентов 75-89 лет с глаукомой в основной и контрольной группах (M±m)

Note: The abscissa shows the compared groups of patients, the ordinate shows the maximally corrected visual acuity. 1 – initially, 2 – after rehabilitation. *significant difference between the initial value and after rehabilitation in each group, **significant difference between the value after rehabilitation in the main and control groups.

Fig. Dynamics of visual deficits assessed by maximally corrected visual acuity after rehabilitation in patients aged 75-89 with glaucoma in the main and control groups (M±m)

Итак, предложенные и реализованные реабилитационные мероприятия в основной группе пациентов привело к улучшению гериатрического профиля пациентов с глаукомой по снижению частоты синдрома риска падений, падений, психологических проблем и когнитивных нарушений, не оказав значительного влияния на другие дефицитарные состояния (синдром саркопении, мальнутриции, старческой астении, тревожно-депрессивный синдром, синдром нарушения общей двигательной активности и другие).

Глаукома является серьезной проблемой общественного здравоохранения и ведущей причиной необратимых нарушений зрения во всем мире. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенным типом глаукомы, на долю которого приходится три четверти (74%) всех случаев глаукомы. Недавние исследования показали, что число случаев ПОУГ в 2019 году в 49 миллионов, а к 2025 году оно увеличится до 3 миллионов из-за старения населения [1]. Однако неопределенность в отношении числа людей с ПОУГ все еще сохраняется, поскольку эти глобальные оценки связаны с двукратной разницей в странах содружества независимых государств (т.е. оценки варьируют от 31 миллионов до 61 миллионов случаев заболевания в 2019 году и увеличится до 57-73 миллионов к 2025 году [2]. Такая неопределенность затрудняет точное планирование соответствующих реабилитационных медицинских услуг. Причины этой неопределенности многочисленны и связаны с географическими различиями в лежащей в основе распространенности ПОУГ, а также связаны с различиями в методах изучения глаукомы.

Глаукома в настоящее время изучена недостаточно не только в эпидемиологическом, но и гериатрическом аспектах. Гериатрический статус пациентов с глаукомой, как правило, редко анализируется в отличие от общесоматической патологии. Вместе с тем в оценке дефицитарного статуса пациентов с глаукомой превалируют когнитивные нарушения.

Показано, что лица, получившие инвалидность по причине глаукомы, в большей степени были подвержены развитию

когнитивных нарушений, что подчеркивает еще раз важность сохранения хорошего зрения среди пожилых с глаукомой. Установлено также, что среди пациентов с исходным плохим зрением и значительными когнитивными нарушениями, ведущими причинамиухудшения зрения являлись глаукома и нарушение рефракции [12].

Средний балл когнитивных нарушений у больных с первичной закрытоугольной глаукомой составил 26,3±3,7 и распространенность ее при этой форме глаукомы более низкая, чем при других офтальмопатологиях [13]. Такие результаты о частоте и проявлении когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста получены при обследовании 3127 человек. Однако распространенность первичной глаукомы, а также других сенсорных дефицитов, таких как возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, окклюзия вен сетчатки, катаракта любого типа или псевдоэксфолиативный синдром достоверно не коррелировали с субфовеальной толщиной хориоидеи. Несмотря на то, что причинно-следственнаясвязь неясна, ассоциация более низкой когнитивной функции с недокорректированной остротой зрения предполагает необходимость более раннего и более регулярного контроля зрения у пожилых людей.

В пожилом возрасте при наличии ПОУГ повышается частота когнитивных нарушений по сравнению с лицами среднего возраста, а именно распространенность легких когнитивных нарушений до 39,0% против 13,5% – в среднем возрасте и 62,2% – в старческом возрасте. Зависимости частоты когнитивного дефицита от стадии первичной глаукомы не установлено. Изучение полей зрения у пациентов с глаукомой имеет важное значение для выявления взаимоотношений с когнитивными нарушениями [12]. Исследование ассоциаций между полем зрения, структурно-функциональными отношениями и когнитивными изменениями проведено у 51 больного с глаукомой в возрасте старше 75 лет. Используя перекрестную валидацию, среднее стандартное отклонение, оптическую когерентную томографию и взаимосвязимежду баллом MMSE, а также возрастом, ложноположительными и ложноотрицательными результатами построены прогностические линейные модели. Наблюдалась высокая распространенность умеренных когнитивныхнарушений у пациентов с глаукомой.

Для оценки когнитивных нарушений у больных глаукомой предложен тест быстрой оценки когнитивных функций, а также для сравнения их у пациентов с глаукомой и катарактой [13]. Оценка когнитивных функций выполнена у 30 пациентов с глаукомой и 30 пациентов с катарактой посредством метода Фрейда с использованием 7-бальной шкалы и методом Ракуса с использованием 4-бальной шкалы. Величина когнитивных способностей по краткому тесту у пациентов с катарактой и глаукомой составила 3,5 балла и 6,5 балла соответственно. Указывается, что полученные результаты можно использовать при оценке реабилитационных мероприятий.

Показано влияние когнитивных нарушений у пациентов с открытоугольной глаукомой на функциональную работоспособность 20 водителей в сравнении с 13 водителями без когнитивных нарушений [14]. Состояние поля зрения оценивали при различной степени когнитивного нарушения. Определялось статическое состояние поля зрения, динамическое состояние поля зрения и динамическое состояние поля зрения с активным вождением и использованием интерактивного настольного симулятора вождения. Развитие когнитивных нарушений отрицательно повлияло на точность и время выполнения с симулятором вожденияу водителей с открытоугольной глаукомой. Все тесты у пациентов с глаукомой выполнялись хуже, чем в возрастном контроле (без глаукомы). В частности, при изменении статического состояния в динамическое точность функций у пациентов с глаукомой в среднем составила 3 балла против 2 баллов в контрольной группе (p=0,05).

В единичных публикациях зарубежных исследователей сообщается о распространенности депрессивных изменений среди больных с первичной глаукомой [14,

15, 16]. Показано, что распространенность депрессии или депрессивных симптомов при глаукоме выявлена в 25 % случаев [17, 18]. В целом же, по различным оценкам, у больных с сенсорными дефицитами депрессия встречается от 5,4% до 57,0%. У пациентов с катарактой депрессивные нарушения отмечены приблизительно у такой же части, как и при первичной глаукоме – в 23% случаев [19, 20]. Согласно другим публикациям, распространенность депрессиив Китае у пациентов с глаукомой несколько ниже и составляет 16,40% [2]. Считается, что развитие депрессивных нарушений у пациентов с офтальмологическими заболеваниями связано с активацией иммунного воспаления [2]. Депрессия при катаракте, согласно единичным опубликованным работам, невысока и встречается у 3,33% против 1,84% без катаракты у лиц пожилого возраста [2].

Заключение. Завершение реабилитационных мероприятий среди пациентов пожилого и старческого возраста с глаукомой обеспечило существенное и статистически значимое улучшение гериатрического профиля пациентов основной группы, чем в контрольной при использовании только лазерной трабекулопластики для коррекции зрительного дефицита. Среди пациентов основной группы на момент завершения наблюдений снизилась распространенность синдрома падений и когнитивных нарушений. Максимально корригированная острота зрения на фоне реализации реабилитационных мероприятий гериатрической направленности повысилась с 0,28±0,03 до 0,52±0,04, что существенно выше, чем в контрольной группе и свидетельствует о её результативности. Улучшение гериатрического профиля пациентов обусловлено не только снижением зрительного дефицита, но и улучшением их когнитивно-психологического статуса.

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 authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Басинский АС, Газизова ИР, Куроедов АВ, и др. Катаракта и глаукома: как и когда оперировать? Национальный журнал «Глаукома». 2019;18(3):75-80. DOI: https://doi.org/10.25700/NJG.2019.03.09
2. Zhang D, Fan Z, Gao X, et al. Illness uncertainty, anxiety and depression in Chinese patients with glaucoma or cataract. Scientific Reports. 2018;8(1):11671-11684. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-29489-1
3. Агарков НМ, Чухраёв АМ, Яблокова НВ. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов. Медицинская иммунология. 2019;21(6):1163-1168. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168
4. Агарков НМ, Фабрикантов ОЛ, Лев ИВ, и др. Особенности системы комплемента при первичной открытоугольной глаукоме и синдроме сухого глаза у пожилых. Медицинская иммунология. 2022;24(2):301-308. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-2394
5. Flaxman SR, Bourne RR, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health. 2017;5(12):e1221-e1234. DOI: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5
6. Малишевская ТН, Киселева ТН, Власова АС, и др. Влияние комбинации местных ингибиторов карбоангидразы и бета-адреноблокаторов на внутриглазное давление, зрительные функции и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021;14(2):96-102. DOI: https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102
7. Макогон СИ, Онищенко АЛ, Макогон АС. Психологическая диагностика при первичной глаукоме: анализ типов отношения геронтологических пациентов к заболеванию. Офиальмохирургия. 2019;4:50-55. DOI: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-4-50-55

8. Яблокова НВ, Попова ЕВ, Яблоков ММ. Влияние рискориентированного лечения на когнитивный статус пожилых пациентов с глаукомой и катарактой. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2020;2:129-131.

9. Kim S, Park JH, Won CW, et al. Combined effects of four major geriatric syndromes on adverse outcomes based on Korean National Health Insurance claims data. Geriatrics and Gerontology International. 2018;18(10):1463-1468. DOI: https://doi.org/10.1111/ggi.13513

10. Honjo M, Numaga J, Hara T, et al. The association between structure-function relationships and cognitive impairment in elderly glaucoma patients. Scientific Reports. 2017;7(1):7095-7099. DOI: https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07714-7

11. Ткачёва ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. DOI: https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46

12. Daveckaite A, Grusauskiene E, Petrikonis K, et al. Cognitive functions and normal tension glaucoma. Indian Journal of Ophthalmology. 2017;65(10):974-978. DOI: https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_756_16

13. Jonas JB, Wei WB, Zhu LP, et al. Cognitive Function and Ophthalmological Diseases: The Beijing Eye Study. Scientific Reports. 2018;8(1):4816. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-23314-5

14. Gangedul V, Ranchet M, Akinwuntan AE, et al. Effect of Cognitive Demand on Functional Visual Field Performance in Senior Drivers with Glaucoma. Frontiers in Aging Neuroscience. 2017;9:286. DOI: https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00286

15. Sanford AM, Morley JE, Weger MB. High prevalence of geriatric syndromes in older adults. PLoS ONE. 2020;15(6):233-252. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233857

16. Vinod K, Gedde SJ, Feuer WK, et al. Practice Preferences for Glaucoma Surgery: A Survey of the American Glaucoma Society. Journal of Glaucoma. 2017;26(8):687-693. DOI: https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000720

17. Jeon SJ, Jung Y, Jung CB, et al. Visual function evaluation for low vision patients with advanced glaucoma. Medicine. 2020;99(7):e19149. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019149

18. Borucki DM, Toutonji A, Couch C, et al. Complement-mediated microglial phagocytosis and pathological changes in the development and degeneration of the visual system. Frontiers in Immunology. 2020;11:566892. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.566892

19. Buffault J, Graber M, Bensmail D, et al. Efficacy and safety at 6 months of the XEN implant for the management of open angle glaucoma. Scientific Reports. 2020;10(1):4527. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-61319-1

20. Jiang S, Kametani M, Chen DJ. Adaptive immunity: new aspects of pathogenesis underlying neurodegeneration in glaucoma and optic neuropathy. Frontiers in Immunology. 2020;11:65. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00065

References

1. Basinskiy AS, Gazizova IR, Kuroyedov AV, et al. Cataract and glaucoma: how and when to operate? Glaucoma National Journal. 2019;18(3):75-80. Russian. DOI: https://doi.org/10.25700/NJG.2019.03.09

2. Zhang D, Fan Z, Gao X, et al. Illness uncertainty, anxiety and depression in Chinese patients with glaucoma or cataract. Scientific Reports. 2018;8(1):11671-11684. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-29489-1

3. Agarkov NM, Chukhraev AM, Yablokova NV. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. Medical Immunology (Russia). 2019;21(6):1163-1168. Russian. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168

4. Agarkov NM, Fabrikantov SL, Lev IV, et al. Features of the complement system in primary open-angle glaucoma and dry eye syndrome in the elderly. Medical Immunology (Russia). 2022;24(2):301-308. Russian. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-2394

5. Flaxman SR, Bourne RR, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health. 2017;5(12):e1221-e1234. DOI: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5

6. Malishevskaya TN, Kiseleva TN, Vlasova AS, et al. Impact of combination of local carbonic anhydrase inhibitors and beta-blockers on intraocular pressure, visual functions and eye hemodynamics in primary open-angle glaucoma. Russian Ophthalmological Journal. 2021;14(2):96-

102. Russian. DOI: https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102

7. Makogon CI, Onishchenko AL, Makogon AS. Psychological diagnostics in primary glaucoma: analysis of the types of gerontological patients' attitude to the disease. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;4:50-55. DOI: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-4-50-55

8. Yablokova NV, Popova NV, Yablokov MM. Impact of risk-based treatment on the cognitive status of elderly patients with glaucoma and cataracts. Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii. 2020;2:129-131. Russian.

9. Kim S, Park JH, Won CW, et al. Combined effects of four major geriatric syndromes on adverse outcomes based on Korean National Health Insurance claims data. Geriatrics and Gerontology International. 2018;18(10):1463-1468. DOI: https://doi.org/10.1111/ggi.13513

10. Honjo M, Numaga J, Hara T, et al. The association between structure-function relationships and cognitive impairment in elderly glaucoma patients. Scientific Reports. 2017;7(1):7095-7099. DOI: https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07714-7

11. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. Russian. DOI: https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46

12. Daveckaite A, Grusauskiene E, Petrikonis K, et al. Cognitive functions and normal tension glaucoma. Indian Journal of Ophthalmology. 2017;65(10):974-978. DOI: https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_756_16

13. Jonas JB, Wei WB, Zhu LP, et al. Cognitive Function and Ophthalmological Diseases: The Beijing Eye Study. Scientific Reports. 2018;8(1):4816. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-23314-5

14. Gangedul V, Ranchet M, Akinwuntan AE, et al. Effect of Cognitive Demand on Functional Visual Field Performance in Senior Drivers with Glaucoma. Frontiers in Aging Neuroscience. 2017;9:286. DOI: https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00286

15. Sanford AM, Morley JE, Weger MB. High prevalence of geriatric syndromes in older adults. PLoS ONE. 2020;15(6):233-252. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233857

16. Vinod K, Gedde SJ, Feuer WK, et al. Practice Preferences for Glaucoma Surgery: A Survey of the American Glaucoma Society. Journal of Glaucoma. 2017;26(8):687-693. DOI: https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000720

17. Jeon SJ, Jung Y, Jung CB, et al. Visual function evaluation for low vision patients with advanced glaucoma. Medicine. 2020;99(7):e19149. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019149

18. Borucki DM, Toutonji A, Couch C, et al. Complement-mediated microglial phagocytosis and pathological changes in the development and degeneration of the visual system. Frontiers in Immunology. 2020;11:566892. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.566892

19. Buffault J, Graber M, Bensmail D, et al. Efficacy and safety at 6 months of the XEN implant for the management of open angle glaucoma. Scientific Reports. 2020;10(1):4527. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-61319-1

20. Jiang S, Kametani M, Chen DJ. Adaptive immunity: new aspects of pathogenesis underlying neurodegeneration in glaucoma and optic neuropathy. Frontiers in Immunology. 2020;11:65. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00065

Статья поступила в редакцию 3 мая 2022 г.
Поступила после доработки 5 августа 2022 г.
Принята к печати 29 сентября 2022 г.

Received 3 May 2022
Revised 5 August 2022
Accepted 29 September 2022

Информация об авторах

Виктор Николаевич Чуриков, кандидат медицинских наук, главный врач ООО «Центр клинической офтальмологии «МЕДИНВЕСТ», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: cvn73@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2279-0299.

Виктор Афанасьевич Иванов, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0541-6457.

Татьяна Игоревна Субботина, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Российская Федерация, E-mail: mbd2@rambler.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3217-8191.

Information about the authors
Viktor N. Churikov, Cand. Sci. (Medicine), Chief Physician, Center of Clinical Ophthalmology "MEDINVEST", Voronezh, Russia, E-mail: cvn73@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2279-0299.
Viktor A. Ivanov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Human Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0541-6457.
Tatyana I. Subbotina, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Department of General Pathology, Tula State University, Tula, Russia, E-mail: mbd2@rambler.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3217-8191.