

ISSN 2658-6533

# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

---

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

6 (4) 2020

16+

Сайт журнала:  
[rrmedicine.ru](http://rrmedicine.ru)

сетевой научный рецензируемый журнал  
online scholarly peer-reviewed journal



# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС77-74739 от 29 декабря 2018 г.

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



Том 6, №4. 2020

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 6, №4. 2020

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN2658-6533

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ  
**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Юров И.Ю.**, доктор биологических наук, профессор Российской академии наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Александровский Ю.А.**, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ

**Ван Т.С.К.**, PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай

**Ворсанова С.Г.**, доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, РФ

**Галенко-Ярошевский П.А.**, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, РФ

**Жернакова Н.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Иллиг Т.**, доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк, институт генетики человека, Ганновер, Германия

**Кубешова Х.М.**, MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия

**Малерба Дж.**, PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия

**Милкович Б.**, PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия

**Нкенке Э.**, MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

**Покровский М.В.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Полоников А.В.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ

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

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

**Руженкова В.В.**, кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Сорокин А.В.**, кандидат медицинских наук, Национальный

### EDITORIAL TEAM:

**EDITOR-IN-CHIEF: M.I. Churnosov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

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

### EDITORIAL BOARD:

**Yu.A. Aleksandrovsky**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia

**T.S.K. Wan**, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

**S.G. Vorsanova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**P.A. Galenko-Yaroshevsky**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

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

**T. Illig**, Dr. rer. nat., Professor, Hanover Unified Biobank, Institute of Human Genetics, Hannover, Germany

**H.M. Kubeshova**, MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic

**G. Malerba**, PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy

**B. Mijjkovic**, PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

**E.Nkenke**, MD, DMD, MA, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

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

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

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

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

**V.V. Ruzhenkova**, Cand. 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**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

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

**M.B. Freydin**, Doct. Sci. (Biology), King's College London, London, UK

**M.B. Khamoshina**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship

институт сердца, легких и крови, Бетесда, США

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

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

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

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

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

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

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

University of Russia, Moscow, Russia

**E.K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

**B.D. Tsygankov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

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

#### 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

#### EDITORIAL BOARD:

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

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

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

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**ГЕНЕТИКА**

**GENETICS**

<b>Olga Yu. Bushueva</b> Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension	<b>447</b>	<b>Olga Yu. Bushueva</b> Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension	<b>447</b>
<b>Arlay C. López, Michel S. Torres, Nereida G. García, Ursulina S. Mayedo, Luis A. Méndez-Rosado</b> Increased usage of Smartphones in Medicine, an opportunity for Medical Cytogenetics	<b>457</b>	<b>Arlay C. López, Michel S. Torres, Nereida G. García, Ursulina S. Mayedo, Luis A. Méndez-Rosado</b> Increased usage of Smartphones in Medicine, an opportunity for Medical Cytogenetics	<b>457</b>
<b>Kirill S. Vasin, Svetlana G. Vorsanova, Oksana S. Kurinnaia, Natalia S. Shmitova, Victoria Y. Voinova, Ivan Y. Iourov</b> Bioinformatic analysis of microduplications at 5p15.33: identification of <i>TPPP</i> as a candidate gene for autism and intellectual disability	<b>466</b>	<b>Kirill S. Vasin, Svetlana G. Vorsanova, Oksana S. Kurinnaia, Natalia S. Shmitova, Victoria Y. Voinova, Ivan Y. Iourov</b> Bioinformatic analysis of microduplications at 5p15.33: identification of <i>TPPP</i> as a candidate gene for autism and intellectual disability	<b>466</b>
<b>Ю.А. Бочарова</b> Исследование ассоциаций трёх полиморфных вариантов гена глутатионсинтазы (GSS) с риском развития ишемического инсульта	<b>476</b>	<b>Iulia A. Bocharova</b> An association study of three polymorphisms in the glutathione synthase (GSS) gene with the risk of ischemic stroke	<b>476</b>
<b>О.Н. Миняйло</b> Распределение аллелей и гапоблочная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных <i>H. pylori</i> -негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки	<b>488</b>	<b>Oksana I. Minyaylo</b> Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with <i>H. pylori</i> -negative gastric ulcer and duodenal ulcer	<b>488</b>

**ФАРМАКОЛОГИЯ,  
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

**PHARMACOLOGY**

<b>А.А. Должиков, А.С. Победа, О.А. Шевченко, И.Н. Должикова</b> Морфофункциональные изменения сетчатки при моделировании глаукомного процесса у крыс	<b>503</b>	<b>Aleksandr A. Dolzhikov, Anna S. Pobeda, Olga A. Shevchenko, Irina. N. Dolzhikova</b> Morphofunctional changes in the retina when modeling the glaucoma process in rats	<b>503</b>
<b>Д.С. Рясенский, А.В. Асеев, Г.М. Зубарева</b> Влияние противотуберкулезных препаратов первого ряда на уровень токсических фосфолипидов плазмы крови	<b>515</b>	<b>Aleksandr A. Dolzhikov, Anna S. Pobeda, Olga A. Shevchenko, Irina. N. Dolzhikova</b> Morphofunctional changes in the retina when modeling the glaucoma process in rats	<b>515</b>

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b>		<b>MEDICINE</b>	
<b>Л.И. Захарова</b> Избегающее ограничительное расстройство, связанное с приемом пищи – новая диагностическая категория расстройства пищевого поведения в DSM-V (аналитический обзор)	<b>524</b>	<b>Lilia I. Zakharova</b> Avoidant restrictive food intake disorder – a new diagnostic category in DSM-V (analytical review)	<b>524</b>
<b>Е.В. Попова</b> Психоэмоциональный статус пожилых пациентов с катарактой	<b>538</b>	<b>Eugenia A. Popova</b> Psychoemotional status of elderly patients with cataracts	<b>538</b>
<b>О.В. Прохорова, А.А. Олина</b> Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы	<b>546</b>	<b>Olga V. Prokhorova, Anna A. Olina</b> Pregnancy Nutrition and Zinc Deficiency: Review	<b>546</b>
<b>А.А. Шарова</b> Особенности гериатрического статуса, определяющие направления геронтологической профилактики пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины	<b>561</b>	<b>Alisa A. Sharova</b> Features of the geriatric status guiding gerontological prevention of patients of different ages in aesthetic medicine clinics	<b>561</b>

ГЕНЕТИКА  
GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1

# Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension

Olga Yu. Bushueva 

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

Corresponding author: Olga Yu. Bushueva ([olga.bushueva@inbox.ru](mailto:olga.bushueva@inbox.ru))

## Abstract

**Background:** Arterial hypertension (AH) is the most common disease of the cardiovascular system. Intracellular chemical and oxidative stress, which can be associated both with direct exposure to toxic xenobiotics and with their excessive activation during biotransformation, may lead to endothelial dysfunction and increased risk of AH development. **The aim of the study:** To investigate the association of single nucleotide polymorphisms of genes involved in the biotransformation of xenobiotics (rs1048943 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, rs1056836 *CYP1B1*, rs1799930 *NAT2*, rs1800566 *NQO1*, rs11045642 *MDR1*) with predisposition to arterial hypertension. **Materials and methods:** A total of 702 patients with AH (307 men, 395 women; mean age 55 years) and 857 gender- and age- matched relatively healthy volunteers (406 men, 451 women; mean age 53 years) were recruited for the study. Genotyping of SNPs were done using TaqMan-based PCR. **Results:** Comparative analysis of genotype frequencies (log-additive regression model was used, all calculations were performed with adjustment for gender, age) showed that SNP rs762551 *CYP1A2* was associated with a decreased risk of AH ( $OR_{adj}=0.85$ , 95%  $CI_{adj}=0.73-0.99$ ;  $P_{adj}=0.038$ ); SNP rs1045642 *MDR1* (*ABCB1*) was associated with an increased risk of AH ( $OR_{adj}=1.20$ , 95%  $CI_{adj}=1.04-1.39$ ;  $P_{adj}=0.013$ ). Moreover, SNP rs762551 *CYP1A2* was associated with the age of manifestation of arterial hypertension ( $Difference_{adj}=1.51$ ; 95%  $CI_{adj}=0.22-2.80$ ) and cholesterol level ( $Difference_{adj}=-0.15$ ; 95%  $CI_{adj}=-0.29 - -0.01$ ). **Conclusion:** Thus, in this study, for the first time, there was found the association of rs762551 *CYP1A2* and rs1045642 *ABCB1* (*MDR1*) with arterial hypertension in Russians.

**Keywords:** arterial hypertension; cytochrome P450; biotransformation of xenobiotics; rs762551; *CYP1A2*; rs1045642; *MDR1*; *ABCB1*

**Acknowledgements:** I would like to express my gratitude to my colleagues, Professor V.P. Ivanov, as well as Professor A.V. Polonikov for valuable suggestions in carrying out this research.

**For citation:** Bushueva OYu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):447-456. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1

**Introduction.** Arterial hypertension (AH) is the most common disease of the cardiovascular system. More than 30% of the world's adult population suffer from AH [1]. From a genetic point of view, AH is a multifactorial polygenic hereditary disease.

Numerous studies prove that various aerosol polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are the main source of organic toxic chemicals with potential effects on the cardiovascular system [2]. PAHs are widely spread in the environment: they are found in cigarette smoke, they are formed during cooking with incomplete combustion of organic materials such as coal and oil products, they are by-products of various industrial enterprises [3]. Intracellular chemical and oxidative stress, which can be associated both with direct exposure to toxic xenobiotics and with their excessive activation during biotransformation, are the cause of endothelial dysfunction. In particular, it was shown that nitrated and oxidized polyaromatic hydrocarbons can reduce both the activity of endothelial NO synthase (eNOS) and NO production through mechanisms associated with the effect of phosphorylated eNOS on eNOS mRNA expression and eNOS protein expression [4]. Considering the crucial role of NO in the regulation of vascular tone and endothelial dysfunction [5], it is obvious that variations in genes involved in different stages of biotransformation of xenobiotics can be a risk factor for the development of arterial hypertension through participation in key pathogenetic mechanisms of AH development.

Cytochrome P4501A1 (CYP1A1) is an important member of the CYP family and is responsible for the metabolism of a large number of xenobiotics, as well as some endogenous substrates. In particular, CYP1A1 acts as a major enzyme in the metabolism of PAHs [6]. CYP1A1 is also involved in the production of vasoactive substances based on arachidonic acid – epoxyeicosatrienoic acids

(EETs) and hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE), which are endogenous defense mechanisms against cardiovascular disease [7]. Moreover, CYP1A1 is also involved in the oxidative metabolism of estradiol and estrone [8]. The rs1048943 *CYP1A1* genetic variant is one of the most functionally significant. Substitution of A for G in the 7th exon of the gene leads to the replacement of Isoleucine with Valine in the structure of the enzyme (Ile462Val). This SNP is located in the heme-binding region of the protein CYP1A1 and can lead to a twofold increase in enzyme activity [9].

CYP1A2 encoded by the *CYP1A2* gene, participates in the metabolism of a wide range of xenobiotics, such as heterocyclic aromatic amines and PAHs [10]. CYP1A2 is also an important enzyme, which is responsible for the metabolism of caffeine. CYP1A2 expression is induced by environmental chemicals and is highly variable between individuals [11]. *CYP1A2* gene is highly polymorphic. The rs762551 *CYP1A2* genetic variant can lead to a 2-3-fold increase in protein activity [12].

CYP1B1 – cytochrome P450 product – oxidizes various compounds such as steroids (17-beta-estradiol), fatty acids, retinoids and xenobiotics including PAHs. In blood vessels, *CYP1B1* is expressed predominantly in vascular smooth muscle cells, to a lesser extent – in endothelial cells [13]. In animal experiments, it was shown that the endothelial dysfunction observed in angiotensin II-induced hypertension in mice was prevented by silencing the *CYP1B1* gene [14]. The most studied rs1056836 genetic variant in the *CYP1B1* gene leads to the replacement of Leucine with Valine at the 432 position of the encoded protein [15].

NAT2 is a phase II xenobiotic biotransformation enzyme which carries out conjugation of exogenous arylamine-containing substances, components of some drugs, caffeine [16]. The gene encoding cytosolic

N-acetyltransferase is located on chromosome 8p22. Variations in the *NAT2* gene lead to a change in the level of functional activity of isoniazid acetylation, which has been classified as fast, intermediate, and slow [17]. Amino acid replacement 590G>A (Arg>Gln; rs1799930) leads to a change in the functional activity of the enzyme. Slow acetylation phenotype associated with the AA *NAT2* genotype is unable to conjugate to metabolites or toxins; GA heterozygotes have intermediate enzyme activity.

NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1) – an enzyme of phase II of biotransformation of xenobiotics – catalyses the reduction of various quinones using NAD (P) H as an electron donor. The transformation of quinones to hydroquinones using NQO1 represents an important mechanism of cell defence against oxidative and chemical stress [18]. Single-nucleotide polymorphism rs1800566 *NQO1* in the 6th exon of the gene leads to the substitution of Proline for Serine in the 187<sup>th</sup> amino acid. It was shown that the 187SS variant genotype causes a complete loss of the enzymatic activity of NQO1, while in heterozygotes 187PS there is an almost threefold decrease in the enzyme activity.

The multidrug resistance gene (*MDR1*) encodes an integrated transmembrane protein, P-glycoprotein, which plays an important role in the bioavailability of certain drugs, as well as in the protection of cells from toxic substances and metabolites through the action of an ATP-dependent mechanism of "cell outflow" [19]. *MDR1* has broad substrate specificity. Of more than 50 single nucleotide polymorphisms of *MDR1*, the functionally significant C3435T (rs1045642) is the most widely studied [20].

**The aim of the study** was to investigate the association between common SNP in genes encoding xenobiotics biotransformation enzymes (rs1048943 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, rs1056836 *CYP1B1*, rs1799930 *NAT2*, rs1800566 *NQO1*, rs1045642 *MDR1*) and the risk of AH.

**Materials and methods.** A total of 1559 unrelated Russian individuals from the Kursk region were examined; written in-

formed consent was obtained from all participants prior to entering the study. This study included 702 patients with diagnosis of arterial hypertension. AH patients were hospitalized in the cardiac units of the Kursk Regional Clinical Hospital and the Kursk City Clinical Emergency Hospital in the period 2011-2017 [21, 22, 23]. The AH group included patients with systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$  mm Hg. and/or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mm Hg, as well as patients who received antihypertensive therapy. Exclusion criteria: symptomatic arterial hypertension, acute inflammatory diseases, autoimmune diseases, severe kidney or liver disease, oncological pathology, pregnancy. Patients with ischemic heart disease, cerebral stroke, diabetes mellitus were also excluded from the study. The control group consisted of 857 gender- and age-matched healthy individuals, without a history of cardiovascular and cerebrovascular diseases and with normal level of blood pressure (Table 1). The control group was formed from relatively healthy volunteers, as well as during professional examinations at industrial enterprises, in medical institutions of Kursk and the Kursk region. The formation of AH group and control group was carried out using a continuous method.

The study was approved by the Regional Ethics Committee of Kursk State Medical University. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. Venous blood samples were obtained from all individuals. Genomic DNA was isolated from peripheral blood using the standard phenol-chloroform extraction procedure. The main criteria for SNP selection were the functional significance of polymorphism and the frequency of the minor allele over 5%. Genotyping of rs1048943 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, rs1056836 *CYP1B1*, rs1799930 *NAT2*, rs1800566 *NQO1*, rs1045642 *MDR1* was performed by TaqMan-based PCR using CFX96 detection system (Bio-Rad, USA). Regentyping of 10% of the studied samples, selected on a random basis and in the absence of information about the status of the disease, showed 100% reproducibility of the original results.

Table 1

**Baseline and clinical characteristics of the studied groups**

Baseline and clinical characteristics		AH patients (N=702)	Controls (N=857)	P
Age. Me [Q1; Q3]		55 [48; 62]	53 [49; 59]	0.84
Gender	Male. N(%)	307(43.7)	406(47.4)	1.92 (0.17)
	Female. N(%)	27(45.8)	451(52.6)	
Smoking	Yes. N(%)	182 (29.8%)	295 (37.8%)	<b>0.0036*</b>
	No. N(%)	429 (70.2%)	486 (62.2%)	
Maximum systolic blood pressure		230 [200; 250]	-	-
Maximum diastolic blood pressure		120 (115; 140)	-	-
Total cholesterol. Me [Q1; Q3]		4.80 [4.20; 5.43]	-	-
Triglycerides. Me [Q1; Q3]		1.985 [1.44; 2.46]	-	-
Glucose level. Me [Q1; Q3]		4.58 [4.10; 5.41]	-	-
Age of AH manifestation. Me [Q1; Q3]		33.5 [25.0; 44.0]	-	-

Note: \* –shows statistically significant differences between groups.

To assess the associations of genotypes with predisposition to AH, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI), calculated for the log-additive regression model, were used. All calculations were performed with corrections for gender and age in the SNPStats program available online (<https://www.snpstats.net/start.htm>). To assess the regulatory potential of SNPs, bioinformatic resources available online were used: QTLbase (<http://mulinlab.org/qtlbase>) and HaploReg v.4 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

**Results and discussion.** The analysis of Hardy-Weinberg equilibrium was carried out in the control group. The distribution of genotype frequencies for all studied SNPs, except for rs762551 *CYP1A2*, corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). For rs762551 *CYP1A2*, we revealed a decrease in observed heterozygosity (0.40) versus expected (0.45);  $P < 0.01$ .

SNP rs762551 *CYP1A2* was associated with a decreased risk of AH (OR=0.85, 95% CI=0.73-0.99,  $P=0.038$ ). SNP rs1045642 *ABCB1* was associated with an increased risk of AH (OR=1.20, 95% CI=1.04-1.39,  $P=0.013$ ) (Table 2).

Subsequent analysis of the relationship of the studied genetic variants with clinical and

laboratory parameters in patients with AH revealed an association of rs762551 *CYP1A2* with the age of manifestation of AH and cholesterol level: carriers of the C/C genotype had the lowest cholesterol levels and the latest manifestation of hypertension (Table 3). It should also be noted that SNP rs1799930 *NAT2* was associated with blood glucose levels.

Our study revealed an association of rs762551 *CYP1A2* with the decreased risk of AH. This association was discovered for the first time in the population of Central Russia. It is important that rs762551 *CYP1A2* was associated with age at onset of AH and cholesterol levels. The *CYP1A2* gene encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. Cytochrome P450 proteins are monooxygenases that catalyse reactions involved in the metabolism of xenobiotics and the synthesis of sex steroids, cholesterol, and other lipids. The protein encoded by this gene is localized in the endoplasmic reticulum, and its expression is induced by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), some of which are found in components of cigarette smoke. The endogenous substrate of the enzyme is unknown; however, it is able to metabolize some PAHs to intermediates (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP1A2>).

Table 2

**Analysis of associations of SNP in genes encoding xenobiotic biotransformation enzymes with the development of arterial hypertension**

№	SNP	Genotypes	N (%) <sup>1</sup>		corOR (95% CI) <sup>2</sup>	corP <sup>3</sup>
			Controls (n=857)	Patients (n=702)		
1.	rs1048943 <i>CYP1A1</i>	I/I	643 (85.2%)	548 (86.2%)	0.91 (0.69-1.22)	0.54
		I/V	108 (14.3%)	84 (13.2%)		
		V/V	4 (0.5%)	4 (0.6%)		
2.	rs762551 <i>CYP1A2</i>	A/A	372 (46.6%)	311 (51%)	<b>0.85</b> <b>(0.73-0.99)</b>	<b>0.038</b>
		A/C	318 (39.9%)	238 (39%)		
		C/C	108 (13.5%)	61 (10%)		
3.	rs1056836 <i>CYP1B1</i>	L/L	270 (32.9%)	199 (31.4%)	1.05 (0.91-1.22)	0.5
		L/V	397 (48.4%)	313 (49.4%)		
		V/V	154 (18.8%)	122 (19.2%)		
4.	rs1799930 <i>NAT2</i>	G/G	386 (49%)	309 (48.4%)	0.98 (0.83-1.15)	0.79
		G/A	329 (41.8%)	278 (43.6%)		
		A/A	73 (9.3%)	51 (8%)		
5.	rs1800566 <i>NQO1</i>	P/P	485 (63.1%)	392 (62.5%)	0.98 (0.82-1.17)	0.82
		P/S	239 (31.1%)	206 (32.9%)		
		S/S	45 (5.8%)	29 (4.6%)		
6.	rs1045642 <i>ABCB1</i>	C/C	273 (33.4%)	180 (28.4%)	<b>1.20</b> <b>(1.04-1.39)</b>	<b>0.013</b>
		C/T	384 (47%)	306 (48.3%)		
		T/T	160 (19.6%)	147 (23.2%)		

Note: all calculations are performed with respect to the minor allele; statistically significant associations are marked in bold; 1 – the absolute number and % of individuals with the analyzed genotype; 2 – odds ratio and 95% confidence interval (calculated for the log-additive regression model) corrected for gender and age; 3 – P-value for log-additive regression model with correction for sex and age.

Table 3

**Statistically significant associations of studied genetic variants with clinical and laboratory parameters of hypertensive patients**

Phenotype	Gene/SNP	Genotypes	Mean±StD <sup>1</sup>	adjDifference (95%CI) <sup>2</sup>	adjP <sup>3</sup>
Age of manifestation of AH	<i>CYP1A2</i> (rs762551)	A/A	41.96 (1.95)	<b>1.51</b> <b>(0.22 - 2.80)</b>	<b>0.023</b>
		A/C	44.12 (1)		
		C/C	44.91 (0.88)		
Cholesterol level	<i>CYP1A2</i> (rs762551)	A/A	5.31 (0.07)	<b>-0.15</b> <b>(-0.29 - -0.01)</b>	<b>0.032</b>
		A/C	5.14 (0.08)		
		C/C	4.99 (0.15)		
Blood glucose levels	<i>NAT2</i> (rs1799930)	G/G	5.43 (0.12)	<b>-0.24</b> <b>(-0.47 - -0.01)</b>	<b>0.046</b>
		G/A	5.26 (0.11)		
		A/A	4.94 (0.13)		

Note: the results of the log-additive model are presented. All calculations were performed with a correction for the sex and age (adj); 1 – Mean ± StD - an indicator of the mean and standard deviation; 2 – the difference in mean values (measures the absolute difference between the mean in two groups) and 95% confidence interval; 3 – P-value for the regression model.

Previous studies have already shown an association of rs762551 polymorphism with blood pressure variability and hypertension [24]. It is known that the studied rs762551 *CYP1A2* is in linkage disequilibrium with the SNP rs1378942 (HapMap CEU), which is located in the *CYP1A2* gene cluster and showed the strongest association with diastolic blood pressure in Europeans [25]. Moreover, an association between rs762551 and the risk of AH was shown in the study by Guessous I, et al [26], who noted a negative association of rs762551 with hypertension in non-smokers, modified by caffeine intake. The previous studies of *CYP1A2* in mice have demonstrated an important role for this enzyme in oxidative stress [27] and in lipid metabolism [28], which could explain the effect of the rs762551 *CYP1A2* on cholesterol levels found in our study. It was shown that *CYP1A2*  $-/-$  mice were characterized by a change in the expression of genes involved in the pathways of cholesterol biosynthesis and fatty acid metabolism. Moreover, in patients with cardiovascular diseases, which were characterized

by low *CYP1A2* activity, there was an increased level of inflammatory cytokines that may be involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases [29]. These observations indicate that low *CYP1A2* levels have adverse biological effects that may explain not only the increased risk of AH, but also impaired cholesterol metabolism.

Bioinformatics analysis was performed to explain the functional effects of rs762551 *CYP1A2*. According to the QTLbase, the carriage of the protective C allele is associated with 17 cis-mQTLs associated with a decrease in methylation of CpG sites in *CYP1A2* (Table 4). Because a decrease in methylation can lead to an increase in gene expression, the protective effects of the C allele can also be mediated by cis-mQTL. At the same time, for the risk allele A, 2 cis-hQTLs were found associated with a decrease in acetylation at the 27th lysine residue on the histone H3 protein in CD14+ monocytes and CD16+ neutrophils in peripheral blood and, therefore, with a potential decrease in *CYP1A2* expression (Table 4).

Table 4

**Cis-mQTL/cis-hQTL, associated with rs762551 *CYP1A2***

№	CpGsite (genomic region)	Effect size (beta)	P-level	Tissue
Cis-mQTL associated with a decrease in methylation of CpG-sites in carriers of the protective allele C rs762551 <i>CYP1A2</i>				
1.	cg20927731 (chr15:74726561)	-0.029	0.0194	blood
2.	cg18176723 (chr15:75336436)	-0.069	$6.25 \times 10^{-6}$	blood
3.	cg13055199 (chr15:75136278)	-0.119	$3.07 \times 10^{-11}$	blood
4.	cg20801110 (chr15:75136007)	-0.029	0.0146	blood
5.	cg06285340 (chr15:74659901)	-0.018	0.0157	blood
6.	cg03289416 (chr15:75166202)	-0.053	0.00013	blood
7.	cg02696790 (chr15:75250997)	-0.038	0.000154	blood
8.	cg20997706 (chr15:74907203)	-0.027	0.0147	blood
9.	cg27140083 (chr15:75230280)	-0.034	0.00241	blood
10.	cg13316255 (chr15:75165642)	-0.026	0.0253	blood
11.	cg00629941 (chr15:75287862)	0.025	0.0335	blood
12.	cg20552236 (chr15:75090958)	-0.024	0.00637	blood
13.	cg04629595 (chr15:74592566)	-0.034	0.0195	blood
14.	cg21565421 (chr15:74592665)	-0.03	0.0192	blood
15.	cg04877966 (chr15:75135169)	-0.024	0.00138	blood
16.	cg00516515 (chr15:75091516)	-0.028	0.00257	blood
17.	cg10785927 (chr15:74753902)	-0.016	0.023	blood
Association of cis-hQTL with histone modifications in carriers of the risk allele A of rs762551 <i>CYP1A2</i>				
№	Modified histone	Effect size (beta)	P-level	Tissue
1.	H3K27ac (chr15:74900758-74937630)	-0.08676	0.0145	Blood (monocytes CD14+)
2.	H3K27ac (chr15:75000467-75006123)	-0.0937	0.0373	Blood (neutrophils CD16+)

Note: the data is provided by the QTLbase resource (<http://mulinlab.org/qtlbase>).

According to the HaploReg database (v4.1), this polymorphism is associated with trans-eQTLs for the *ULK3* gene in visceral and subcutaneous adipose tissue, pancreas, whole blood (*ULK3* encodes serine/threonine kinase protein, which acts as a regulator of autophagy); for the *CSK* gene in whole blood (tyrosine protein kinase CSK; non-receptor tyrosine protein kinases, which play an important role in the regulation of cell growth, differentiation, migration, immune response) ([https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/detail\\_v4.1.php?query=&id=rs762551](https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/detail_v4.1.php?query=&id=rs762551)). Therefore, rs762551-trans-eQTLs may be associated with the development of AH through mechanisms involved in the regulation of growth, differentiation, cell migration, and autophagy processes.

Thus, the present study provided additional evidence that *CYP1A2* is an important gene for cardiovascular diseases susceptibility.

Another gene involved in xenobiotics biotransformation and associated with AH was *MDR1* (multidrug resistance gene). It was found that the genetic variant 3435C>T (rs1045642) *ABCB1* (*MDR1*) was associated with an increased risk of AH. P-glycoprotein, a protein from the ABCB-transporter family, is involved in the active transport of xenobiotics from the intracellular to the extracellular space [30]. This trans-membrane protein is expressed in numerous tissues, including the vascular endothelial cells. P-glycoprotein is encoded by the *ABCB1* gene. The *ABCB1* gene is located on the long arm of chromosome 7 and consists of 29 exons (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243>). Many single nucleotide polymorphisms have been found in this gene; however, the most studied genetic variant is rs1045642. Variation of C3435T in exon 26 does not lead to an amino acid substitution, however, it affects gene expression, in particular, it reduces the stability of mRNA and, as a consequence, the activity of the transmembrane P-glycoprotein [31]. In a study of the Chinese Han population, rs1045642 *ABCB1* has been shown to be associated with blood pressure [32]. It was also found that this SNP is associated with an increased risk of AH in patients with chronic kidney disease [33].

The association of C3435T *ABCB1* with AH can be explained by three mechanisms. Firstly, it is known that P-glycoprotein is involved in the secretion of aldosterone in the adrenal glomerular zone [34]. Secondly, animal studies have shown that P-glycoprotein is involved in the transport of oxidized glutathione and thus is associated with oxidative stress – one of the main triggers of AH [35]. Thirdly, P-glycoprotein significantly affects endothelium-dependent vasodilation, reducing NO synthesis [36].

Protective allele C rs1045642 *ABCB1* may be associated with the increased gene expression in blood cells by cis-eQTL-mediated mechanisms (Table 5).

According to HaploReg resource data (v4.1), rs1045642 *ABCB1* is located in the region of DNA binding with modified histone H3K27ac marking enhancers (in peripheral blood cells), with modified histone H3K9ac marking promoters (in primary mononuclear cells of peripheral blood).

N-acetyltransferase 2 (NAT2) is phase II xenobiotics biotransformation enzyme which plays an important role in both detoxification and activation of many xenobiotics [16]. Diabetes mellitus (DM) is one of the diseases whose association has been studied in relation to acetylation phenotypes. Previous studies have already shown a positive association between air pollutants and insulin resistance in subjects with the GG genotype of the rapid acetylator phenotype rs1799930 *NAT2* [37]. Another study also showed that T2DM patients with the rapid acetylator phenotype (carriers of the GG genotype) had significantly higher absolute insulin levels and lower insulin sensitivity compared with patients characterized by a slow acetylator phenotype [38].

Thus, despite the fact that there were no patients with diabetes mellitus among patients with AH, it can be assumed that the genetically determined type of acetylator by the single nucleotide polymorphism rs1799930 *NAT2* can modify the complex of quantitative phenotypic manifestations associated with the risk of type 2 diabetes mellitus.

Table 5

**Cis-eQTL/cis-hQTL, associated with rs1045642 ABCB1 (MDR1)**

№	Trait	Effect size (beta)	P-level	Tissue
Association of cis-eQTL with level of ABCB1 expression in carriers of the protective C allele rs1045642 ABCB1				
1.	ABCB1	NA	3.0×10 <sup>-7</sup>	Peripheral blood
2.	ABCB1	1.855966	0.0635	Blood (B-cells)
3.	ABCB1	2.20673	0.0273	Blood (monocytes)
Association of cis-hQTL with histone modifications in carriers of the protective C allele rs1045642 ABCB1				
4.	H3K4me1 (chr7:87101300-87108186)	0.07597	0.0496	Blood (T-cells CD4+)

Note: the data is provided by the QTLbase resource (<http://mulinlab.org/qtlbase>).

**Conclusion.** Thus, in this study, for the first time, the association of rs762551 *CYP1A2* and rs1045642 *ABCB1* (*MDR1*) with AH in the Russians was found, which provides additional evidence for the role of «chemical stress» in the pathogenesis of cardiovascular pathology. It is also worth noting that bioinformatics analysis revealed a high regulatory potential of rs762551 and rs1045642, suggesting a potentially important role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression. From a practical point of view, the results obtained can be used to develop new approaches to the prevention and treatment of cardiovascular diseases, based on the “fight” against toxic xenobiotics of the environment.

**Financial support**

The study was carried out with financial support from Kursk State Medical University.

**Conflict of interests**

The author has no conflict of interest to declare.

**References**

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-450. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
2. Holme JA, Brinchmann BC, Refsnes M, et al. Potential role of polycyclic aromatic hydrocarbons as mediators of cardiovascular effects from combustion particles. *Environmental Health*. 2019;18(1):74. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0514-2>

3. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, et al. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00014>
4. Wu H, Lu L, Chen J, et al. Inhibited Nitric Oxide Production of Human Endothelial Nitric Oxide Synthase by Nitrated and Oxygenated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Environmental Science & Technology*. 2020;54(5):2922-2930. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07163>
5. Gheibi S, Jeddi S, Kashfi K, et al. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H<sub>2</sub>S: Implications in hypertension. *Biochemical Pharmacology*. 2018;149:42-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.017>
6. Mescher M, Haarmann-Stemmann T. Modulation of CYP1A1 metabolism: From adverse health effects to chemoprevention and therapeutic options. *Pharmacology and Therapeutics*. 2018;187:71-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.012>
7. Hankinson O. The role of AHR-inducible cytochrome P450s in metabolism of polyunsaturated fatty acids. *Drug Metabolism Reviews*. 2016;48(3):342-350. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1197240>
8. Tarnow P, Tralau T, Luch A. Chemical activation of estrogen and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways and their interaction in toxicology and metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2019;15(3):219-229. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1569627>
9. Gastelum G, Jiang W, Wang L, et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH)-Induced Pulmonary Carcinogenesis in Cytochrome P450 (CYP) 1A1- and 1A2-null Mice: Roles of CYP1A1 and CYP1A2. *Toxicological Sciences*. 2020;177(2):347-361. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa107>

10. Chen Y, Zeng L, Wang Y, et al. The expression, induction and pharmacological activity of CYP1A2 are post-transcriptionally regulated by microRNA hsa-miR-132-5p. *Biochemical Pharmacology*. 2017;145:178-191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.08.012>
11. Ibrahim M, MacFarlane EM, Matteo G, et al. Functional cytochrome P450 1A enzymes are induced in mouse and human islets following pollutant exposure. *Diabetologia*. 2020;63(1):162-178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05035-0>
12. Koonrungsesomboon N, Khatsri R, Wongchompoo P, et al. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics Journal*. 2018;18(6):760-768. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397-017-0011-3>
13. Falero-Perez J, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. CYP1B1: A key regulator of redox homeostasis. *Trends in Cell Biology*. 2018;13:27-45.
14. Jennings BL, Sahan-Firat S, Estes AM, et al. Cytochrome P450 1B1 contributes to angiotensin II-induced hypertension and associated pathophysiology. *Hypertension*. 2010;56(4):667-674. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154518>
15. Docea AO, Vassilopoulou L, Fragou D, et al. CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides. *Toxicology Reports*. 2017;4:335-341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.05.007>
16. Conway LP, Rendo V, Correia MSP, et al. Unexpected Acetylation of Endogenous Aliphatic Amines by Arylamine N-Acetyltransferase NAT2. *Angewandte Chemie - International Edition*. 2020;59(34):14342-14346. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202005915>
17. Mitchell SC. N-acetyltransferase: the practical consequences of polymorphic activity in man. *Xenobiotica*. 2020;50(1):77-91. DOI: <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1618511>
18. Ross D, Siegel D. NQO1 in protection against oxidative stress. *Current Opinion in Toxicology*. 2018;7:67-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.005>
19. Guéniche N, Bruyere A, Le Vée M, et al. Implication of human drug transporters to toxicokinetics and toxicity of pesticides. *Pest Management Science*. 2020;76(1):18-25. DOI: <https://doi.org/10.1002/ps.5577>
20. Wang L, Yang L, Zhang J, et al. Association of ABCB1 C3435T Polymorphism with Echocardiographic Index Among Patients with Atherosclerotic Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020;70(9):1445-1450. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01567-y>
21. Bushueva OY, Ivanov VP, Ryzhaeva VN, et al. Association of the -844G>A polymorphism in the catalase gene with the increased risk of essential hypertension in smokers. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(9):50-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688950-54>
22. 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>
23. 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>
24. Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2009;27(8):1594-1601. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832ba850>
25. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature Genetics*. 2009;41(6):666-676. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.361>
26. Guessous I, Dobrinas M, Kutalik Z, et al. Caffeine intake and CYP1A2 variants associated with high caffeine intake protect non-smokers from hypertension. *Human Molecular Genetics*. 2012;21(14):3283-3292. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds137>
27. Veith A, Moorthy B. Role of cytochrome P450s in the generation and metabolism of reactive oxygen species. *Current Opinion in Toxicology*. 2018;7:44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.003>
28. Smith AG, Davies R, Dalton TP, et al. Intrinsic hepatic phenotype associated with the

Cyp1a2 gene as shown by cDNA expression microarray analysis of the knockout mouse. *EHP toxicogenomics : journal of the National Institute of Environmental Health Sciences*. 2003;111(1T):45-51.

29. Frye RF, Schneider VM, Frye CS, et al. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(5):315-319. DOI: <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.127773>

30. Efferth T, Volm M. Multiple resistance to carcinogens and xenobiotics: P-glycoproteins as universal detoxifiers. *Archives of Toxicology*. 2017;91(7):2515-2538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1938-5>

31. Wang D, Johnson AD, Papp AC, et al. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005;15(10):693-704. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000178311.02878.83>

32. Zhang XW, Yang JL, Liang W, et al. Genetic association study of ABCB1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese population. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(17):3661-3671.

33. Liu M, Li Y, Citterio L, et al. A functional common polymorphism of the ABCB1 gene is associated with chronic kidney disease and hypertension in Chinese. *American Journal of Hypertension*. 2013;26(12):1428-1436. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt126>

34. Bello-Reuss E, Ernest S, Holland OB, et al. Role of multidrug resistance P-glycoprotein in the secretion of aldosterone by human adrenal NCI-H295 cells. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2000;278(6):C1256-C1265. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2000.278.6.C1256>

35. Sita G, Hrelia P, Tarozzi A, et al. P-glycoprotein (ABCB1) and Oxidative Stress: Focus on Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:7905486. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7905486>

36. Widder JD, Guzik TJ, Mueller CF, et al. Role of the multidrug resistance protein-1 in hypertension and vascular dysfunction caused by angiotensin II. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(4):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000259298.11129.a2>

37. Kim J.H., Hong Y.C. The effect of exposure to air pollutants on insulin resistance modified by genotypes of GSTM1 and NAT2 in the Korean elderly environmental panel study (KEEPS). *ISEE Conference Abstracts*. 2011;1. DOI: <https://doi.org/10.1289/isee.2011.00985>

38. Paul S, Ahmed S, Khan I, et al. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) subjects of Bangladeshi origin with fast N-acetyltransferase 2 (NAT2) acetylator phenotype show lower insulin sensitivity than slow acetylator phenotype. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2013;33:213-218. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13410-013-0144-0>

Received 29 August 2020

Revised 23 October 2020

Accepted 27 October 2020

#### Information about the authors

**Olga Yu. Bushueva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Head of the Laboratory of Genomic Research, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: [olga.bushueva@inbox.ru](mailto:olga.bushueva@inbox.ru), ORCID: 0000-0003-3333-0623.



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

# Increased usage of Smartphones in Medicine, an opportunity for Medical Cytogenetics

Arlay C. López , Michel S. Torres , Nereida G. García ,  
Ursulina S. Mayedo , Luis A. Méndez-Rosado 

National Center of Medical Genetics,  
146 St., Havana, 10300, Cuba

Corresponding author: Arlay C. López (arlay@cngen.sld.cu)

## Abstract

**Background:** The progressive availability at a worldwide scale of smartphones with bigger computing power and equipped with high quality cameras advertise a better usage for this equipment by health care professionals. In addition, the possibility of acquiring very fast images and sharing them on the Internet by developing different applications increases the range of opportunities to diagnose diverse pathologies. **The aim of the study:** To carry out a bibliographic review on previously exposed topic and share the experience of the cytogenetics laboratory of the National Center of Medical Genetics in the introduction of smartphones and their use in cytogenetics. **Materials and methods:** The web search engine *Google Scholar* was consulted for the terms “smartphone”, “medicine”, “diagnosis” and “clinical images”. *Pubmed* database was also consulted for the same terms. **Results:** Several articles were retrieved from first world countries and also from developing countries. The authors proposed to apply smartphones technologies to make cheaper the dissemination of information for long-distance consultations. **Conclusion:** The use of “smartphones” makes it easier to perform tasks at a lower cost than those involving the use of professional equipment that has been the only option available to researchers within the health sciences until now.

**Keywords:** smartphone; diagnosis; distance counseling; health services; developing countries

**For citation:** López AC, Torres MS, García NG, et al. Increased usage of Smartphones in Medicine, an opportunity for Medical Cytogenetics. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):457-465. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-2

**Introduction.** Modern times have brought about a gigantic advance in the media, especially advances in mobile telephony and the Internet, which can be used to improve communication between specialists in the health system. Smartphones offer an attractive possibility to solve problems of accessibility, quality, effectiveness, efficiency and costs of health care [1].

A growing percentage of citizens in developing countries have greater purchasing

power for smartphones, which supports the development of applications for telemedicine. The use of hardware and software architecture in smartphones to improve health care is an emerging issue that allows the implementation of various technologies associated with telemedicine on a phone including electrical impedance tomography, electrocardiography, fluorescence microscopy and lens-less microscopy on a chip [2].

In the latest generation, in addition to high-resolution cameras, they have advanced multi-core processors, microchips designed to handle graphics and innovative operating systems that provide a portable platform to run sophisticated medical screening applications and provide diagnostic services to patients in their care facilities at a very affordable price [3]. In dermatology, telephones are currently used to carry out tele-dermoscopy [4, 5].

Increasingly in the field of cytopathology digital images are being used for tele-technology, online education, clinical consultation, web-based learning, quality assurance and secondary applications such as image analysis [6]. The emerging use of mobile communications and network technology applications for use by healthcare personnel has been referred to as *mHealth*. Its successful implementation ensures that the right information is available in the right place, in the right way and at the right time. These technologies are gaining space and could one day become global [7].

In our country, this branch of technology has been developing with more than 5 million telephone lines sold and the establishment of a data exchange service through cellular technology with 4G generation. In addition to the large number of smartphones purchased by medical professionals, either at home or abroad, which allow them to perform tasks beyond those expected from a communication device.

On the other hand, the difficulties for the purchase and renewal of advanced technological equipment, designed specifically for use in assistance/research that allows the capture and processing of images, makes it very important to be able to capture images even when they have a lower quality but with the possibility of capturing what we want to record as a record that can be valued among specialists and also used in teaching for the preparation of professionals. The objective is to carry out a bibliographic review on this previously exposed topic and the experience of the cytogenetics laboratory of the National Center of Medical Genetics in the introduction of smartphones for its use in cytogenetics.

**Methods.** For the search of bibliographic materials, the Internet academic Google search site was consulted with the following terms: "smartphone", "medicine", "diagnosis" and "clinical images", as well as the Pubmed database. Thirty-six scientific articles were retrieved and those reporting the use of smartphones were selected to facilitate the acquisition of images of diagnostic or educational value, with or without a coupled microscope, and the assessment of this use in clinical practice. Most of the articles retrieved are less than a decade old, but some articles just over a decade old were included because they show the first steps in using smartphones to record and send various types of data with diagnostic value for consultation.

**Development.** The increasing possibility of remote exchange of massive amounts of data is changing the way scientists perceive, study and analyze the world and this is likely to change the nature of the biological record in terms of techniques, practices and the relationships between experts and non-experts [8].

Rapid improvements in the technical specifications and cost efficiency of electronic products have propitiated the emergence of devices that can be used for high performance imaging. There are low-cost, high-quality digital cameras on the market with image sensors of more than 20 MP [9]. Smartphones also have sensors of lower quality than the scientific-grade CCDs used in scientific image capture, but the gap between them has been shortening with the advance of technology. With each generation there has been a significant improvement in hardware and software specifications. Cellular integrated cameras, in particular, have been improved with each new model. They are potentially capable of taking high quality photomicrographs from slides through a microscope [10].

Several studies have addressed the use of compact digital cameras or cell phone cameras for biomedical imaging applications. Common cameras have even been used in imaging techniques for fluorescence in a wide variety of locations, pathological analysis, and the integrated camera of cell phones has been

applied with utility in the clinic [9]. Other authors prefer to test the different options on the market and advise one option or another depending on several tested parameters directly related to the quality of the image to be stored [10].

**Use of smartphones in studies that require microscopy.** Microscopy is an essential basic technique used in both pathology and microbiology for diagnosis and research work. With the advent of digital imaging, the role of microscopy has been boosted in the academic and research fields, as well as in advising on digital and slide images. Among the possibilities offered by telemedicine, the one that arouses most interest is that associated with microscopy, since it would allow the diagnosis of very common infections in developing countries. An example is the identification of an infection with malaria in countries where this disease is endemic [1, 2]. The need to diagnose diseases in resource-limited conditions is well known and has inspired many researchers to study the possibilities of implementing a simple, low-cost microscopy system based on cameras integrated into mobile phones. Such a system would have the advantage of being widely spread around the world through telephone networks and the possibility of the imaging power of telephones to create portable devices for disease screening and diagnosis [11]. Options have even been implemented for the early detection of cancerous lesions using a device that articulates with an ordinary digital camera [12].

Several initiatives have previously shown that smartphones can be used to photograph through a microscope or be modified to serve as a microscope [13-18]. Portable devices have even been developed to be able to take phase-contrast images by using LED lights that strike at different angles to create contrast detectable by the smartphone camera [5].

The technique used to capture images through a microscope is known as microphotography and is very useful for documenta-

tion, consultation and teaching. The best images are obtained using specialized digital cameras that are mounted on microscopes where the images obtained are recovered and processed using a proprietary computer program. These systems are very expensive and are often not available for low resource countries. Smartphones, on the other hand, have image capture and processing capabilities and are widely distributed among clinic professionals, which considerably reduce initial costs. A small number of products in the latter category in both the research and commercial stages have been evaluated by clinicians, but all are made exclusively for phones known as iPhones, which are still very expensive [19].

While webcams produce poor images, DSLR camera adapters are difficult to use. However, phones with 8mp on the back camera or higher are capable of taking clear pictures, which can be stored in the phone itself, transferred to a computer or shared with contacts [20, 21]. Commercially available microscope adapters such as the Magnifi, Skylight, and Snapzoom adapters can also be used (Figure 1). Adapters stabilize the picture taking process through the microscope [10]. Among the options to replace the use of adapters on the market, which are prohibitively expensive, several variants have been introduced, including the use of an illuminoscope, which consists of a piece of some thick material that surrounds the eyepiece and allows easy adjustment of the distance for focusing the image, relative smartphone stabilization, and removal of ambient light [3].

On the other hand, taking photomicrographs using the camera of hand-held smartphones is becoming increasingly recognized as a valid technique for obtaining useful images. This requires a phone with a minimum of 8 MP in its rear camera, an appropriate binocular microscope, good ambient lighting and steady hands [21]. The technique was described by Morrison in 2013 and several papers have been published on the subject [22, 23].



Fig. 1. Selected images of smartphone adapters that can be attached to a microscope.  
(a) Magnifi adapter (b) Skylight adapter (c) Snapzoom adapter

Recently, several smartphone adapters have emerged to allow the user to fix the phone to the microscope [10]. Elements have even been introduced that allow the smartphone to be converted into a portable device for viewing in bright field, dark field and also in contrast to a multi-contrast platform that employs LED elements [24].

It has been a constant intention of several authors to achieve adapters to fix a smartphone to a microscope so that this adapter is cheap and functional from a technical point of view [25]. In their attempt to further lower the costs of imaging through mobile phones, suggestions have emerged for the handcrafted production of phone adapters that allow images to be taken without much manual skill on the part of the analyst [26]. It has even been suggested that they have been used for semen quality studies to diagnose male infertility at home, using a device with a microchip to which the sample is added and then connected to the telephone, which facilitates another type of study for which microscopy and other highly expensive resources are necessary [27].

The emerging market for technology associated with mobile telephony and its use in

the health sector is expanding rapidly and is connecting even the most remote areas of the world. The distribution of diagnostic images on the telephone network for knowledge sharing, feedback and quality control is a logical innovation [1].

**Application of mobile technology in the Clinical Cytogenetics Laboratory.** In the Cytogenetics laboratory of the National Center of Medical Genetics in Havana, the smartphone has been used as a way to be able to quickly register an image of interest, as long as its purpose is not the publication of a case report and even this exception can be ignored if the image allows the identification beyond the doubt of the identified health problem. For this purpose, different models of telephone have been used, which, depending on their technical characteristics, allow a heterogeneous image quality (Figure 2).

Recently, in our lab, valuable images has been captured through the eyepiece with a mobile phone for educational purposes (Figure 3 and 4) resulting in a very reliable option when the specialist lacks of a camera attached to a microscope (Figure 5).

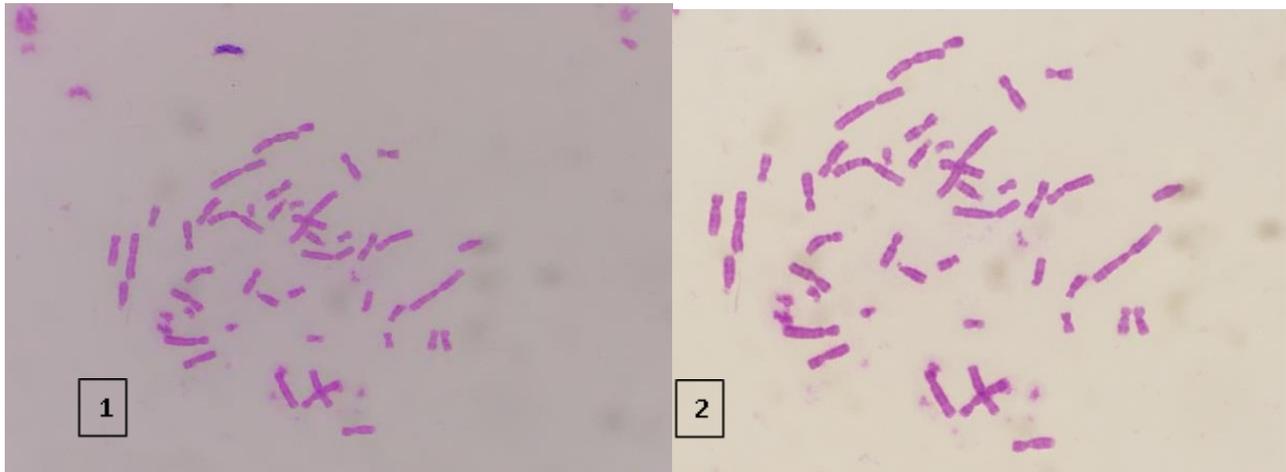


Fig. 2. Two microphotographs taken at the Cytogenetics Laboratory of the National Center of Medical Genetics of Cuba. On the left (1) a metaphase cell captured with an Alcatel Flint 5054<sup>o</sup> phone using the maximum zoom. On the right (2) another metaphase cell captured with a Samsung Galaxy Note 9 phone using 3.5x zoom



Fig. 3. Researcher capturing an image with a smartphone through the eyepiece of a microscope

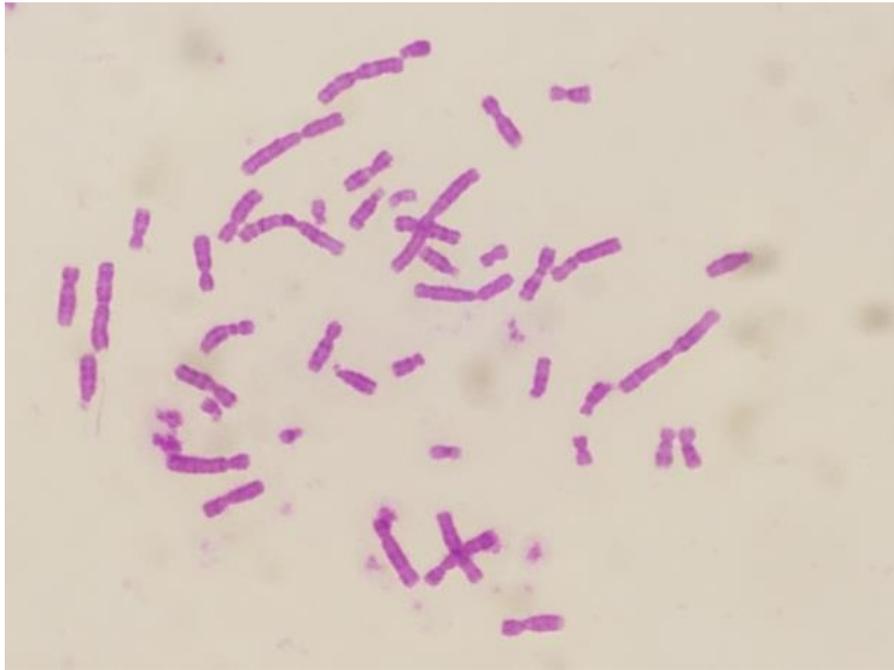


Fig. 4. Image captured with a smartphone through the eyepiece of a microscope

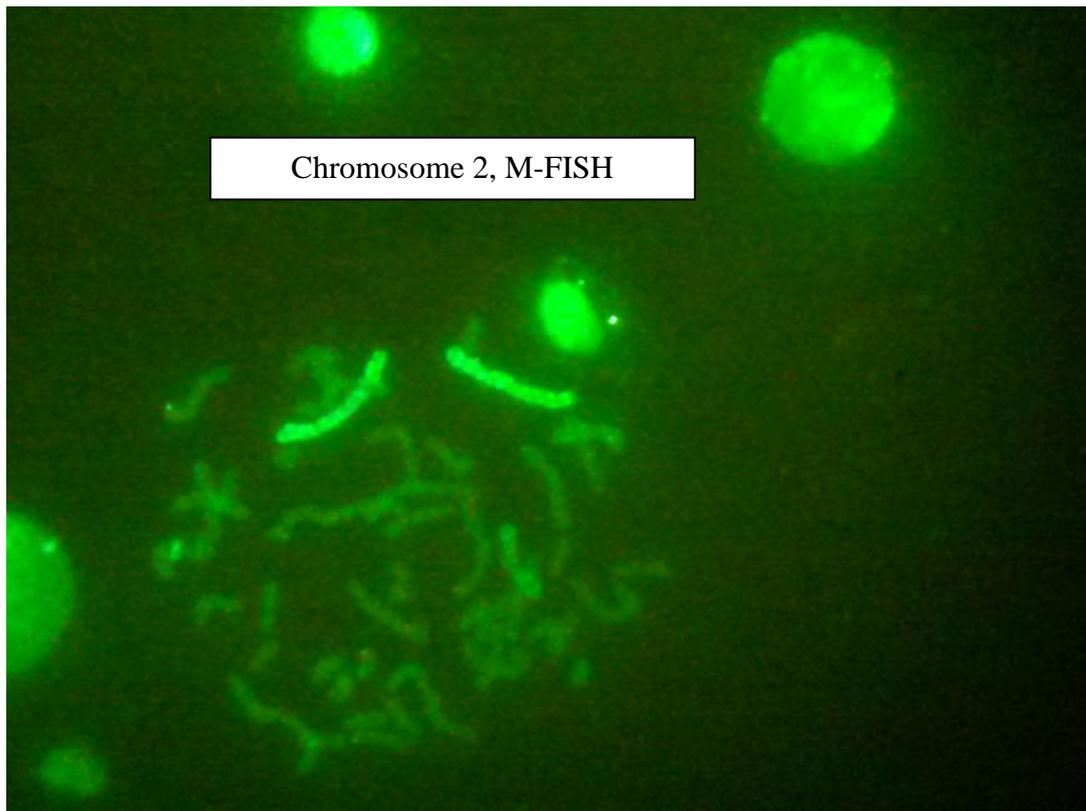


Fig. 5. Identification of chromosomes 2 in a preparation by the M-FISH method in the Cytogenetics Laboratory

Cuba has a national network dedicated to genetic medicine whose leading centre is the National Centre of Medical Genetics. The cytogenetics laboratory of this institution is a national reference laboratory [28], where sev-

eral generations of cytogeneticists from Cuba and different Latin American countries have been trained. This circumstance has caused this laboratory and its specialists to be regularly consulted for the exchange of technical

and diagnostic opinions. Mobile telephony has played a very efficient role in this process, mainly by sending images taken directly from the microscope with the phone camera.

Below we show the images taken in other laboratories and which have been sent for consultation with our cytogenetic specialists (Figure 6).

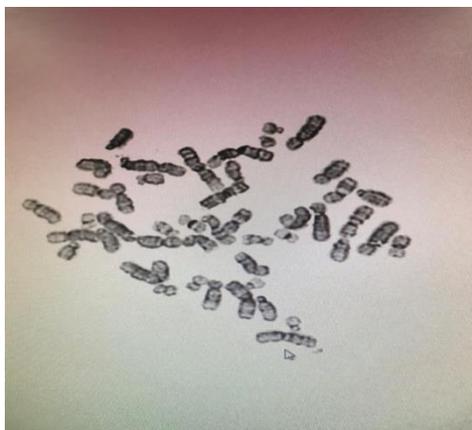


Fig. 6. Image received by our laboratory from a genetic specialist of another institution where an addition to the short arm of chromosome 10 is suspected. Marked by an arrow

**Conclusions.** The elements generally used to take images of scientific value are highly expensive, but other components can be obtained that allow photo and video to be taken in low-cost cameras within the reach of the public [29]. With the costs of medical services increasing throughout the world, there is a need to push for reducing the costs and complexity of medical devices. In addition, with a growing demand for high standards of care in regions where the medical infrastructure is below the level found in developed countries, the development of portable devices that can transmit relevant information to experts located over long distances is likely to have a quantitative and qualitative impact.

In cytogenetics, photomicrographs provide a mean of sharing information obtained from a slide for consultation, education, documentation and publication. Traditional image acquisition usually involves the use of units with a permanent camera integrated into a microscope, a computer and often a proprietary software for capturing and processing. Meanwhile, a novel approach to digital capture of microscopic images takes advantage of the development of smartphones placed over the eyepiece of microscopes.

#### **Financial support**

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

#### **Conflict of interests**

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

#### **References**

1. Tuijn CJ, Hoefman BJ, Van Beijma H, et al. Data and image transfer using mobile phones to strengthen microscopy-based diagnostic services in low and middle income country laboratories. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28348. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028348>
2. Zhu H, Yaglidere O, Su T-W, et al. Cost-effective and compact wide-field fluorescent imaging on a cell-phone. *Lab on a Chip*. 2011;11(2):315-22. DOI: <https://doi.org/10.1039/C0LC00358A>
3. Nair N, Mala MS, Bejai V, et al. Application of illuminoscope in smartphone micrography. *Indian Dermatology Online Journal*. 2016;7(5):432. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.190499>
4. Börve A, Terstappen K, Sandberg C, et al. Mobile teledermoscopy – there's an app for that! *Dermatology Practical & Conceptual*. 2013;3(2):41. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.0302a05>
5. Kroemer S, Frühauf J, Campbell T, et al. Mobile teledermatology for skin tumour

screening: diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(5):973-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10208.x>

6. Khalbuss WE, Cuda J, Cucoranu IC. Screening and dotting virtual slides: A new challenge for cytotechnologists. *CytoJournal*. 2013;10:22. DOI: <https://doi.org/10.4103/1742-6413.120790>

7. Ganapathy K, Ravindra A. mHealth: A potential tool for health care delivery in India: Rockefeller foundation; 2008.

8. August T, Harvey M, Lightfoot P, et al. Emerging technologies for biological recording. *Biological Journal of the Linnean Society*. 2015;115(3):731-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/bij.12534>

9. Shin D, Pierce MC, Gillenwater AM, et al. A fiber-optic fluorescence microscope using a consumer-grade digital camera for in vivo cellular imaging. *PLoS ONE*. 2010;5(6):e11218. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011218>

10. Roy S, Pantanowitz L, Amin M, et al. Smartphone adapters for digital photomicrography. *Journal of Pathology Informatics*. 2014;5:24. DOI: <https://doi.org/10.4103/2153-3539.137728>

11. Switz NA, D'Ambrosio MV, Fletcher DA. Low-cost mobile phone microscopy with a reversed mobile phone camera lens. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e95330. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095330>

12. Desai NJ, Gupta B, Patel PN, et al. A comparative study of microscopic images captured by a box type digital camera versus a standard microscopic photography camera unit. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(10):FC23. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9445.5029>

13. Limmeren R, Chevrollier N, Esser P, et al. Microscope and Mobile Phones: Product Development in Uganda. 2009.

14. Bellina L, Missoni E. Mobile cell-phones (M-phones) in telemicroscopy: increasing connectivity of isolated laboratories. *Diagnostic Pathology*. 2009;4(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-4-19>

15. Frean J. Microscopic images transmitted by mobile cameraphone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(10):1053. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.06.008>

16. Godse C, Patkar S, Nabar N, et al. Mobile Camera Microphotography: A Simple But Elegant Technique For Telediagnosis of Malaria. *JK Science*. 2008;10(3):155-156.

17. Tseng D, Mudanyali O, Oztoprak C, et al. Lensfree microscopy on a cellphone. *Lab on a Chip*. 2010;10(14):1787-92. DOI: <https://doi.org/10.1039/C003477K>

18. Breslauer DN, Maamari RN, Switz NA, et al. Mobile phone based clinical microscopy for global health applications. *PLoS ONE*. 2009;4(7):e6320. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006320>

19. Yu H, Gao F, Jiang L, et al. Development of a Whole Slide Imaging System on Smartphones and Evaluation With Frozen Section Samples. *JMIR mHealth and uHealth*. 2017;5(9):e132. DOI: <https://doi.org/10.2196/mhealth.8242>

20. Yahya H, Ayuba G. Smartphone photomicrography: A quick, easy, useful technique for the clinician. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2017;20(2):264-265. DOI: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.198312>

21. Zhou C, Yu Y, Xue R, et al. High-quality digital photomicrography utilizing a smartphone without adapter. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2016;43(1):82-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/cup.12561>

22. Morrison AS, Gardner JM. Smart phone microscopic photography: a novel tool for physicians and trainees. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2013;138(8):1002. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0425-ED>

23. Morrison AO, Gardner JM. The Morrison technique: a free-hand method for capturing photomicrographs using a smartphone. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2016;43(5):472-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/cup.12650>

24. Jung D, Choi J-H, Kim S, et al. Smartphone-based multi-contrast microscope using color-multiplexed illumination. *Scientific Reports*. 2017;7(1):7564. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07703-w>

25. Mondal H, Mondal S, Das D. Development of a simple smartphone adapter for digital photomicrography. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8(6):485-6.

26. Singaravel S, Aleem MA. Hands-free: a low-cost adapter for smartphone microscopic photography using a cardboard toilet-paper roll. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2016;140(8):741-3. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0081-LE>

27. Kanakasabapathy MK, Sadasivam M, Singh A, et al. An automated smartphone-based diagnostic assay for point-of-care semen analysis. *Science Translational Medicine*. 2017;9(382):eaai7863. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai7863>

28. Méndez-Rosado LA, Quiñones O, Molina O et al. Antenatal Cytogenetic Testing in Havana, Cuba. *MEDICC Rev*. 2014 Jul-Oct;16(3-4): 27-34. <https://doi.org/10.37757/MR2014V14.7>

29. Balsam J, Bruck HA, Kostov Y, Rasooly A. Image stacking approach to increase sensitivity of fluorescence detection using a low cost complementary metal-oxide-semiconductor (CMOS) webcam. *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 2012;171:141-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2012.02.003>

Received 1 October 2020

Revised 3 November 2020

Accepted 10 November 2020

#### Information about the authors

**Arlay C. López**, Degree in Biochemistry, Researcher at the National Center of Medical

Genetics, Havana, Cuba, E-mail: [arlay@cngen.sld.cu](mailto:arlay@cngen.sld.cu), ORCID: 0000-0002-4145-432X.

**Michel S. Torres**, MsC, Degree in Microbiology, Master in Bioinformatics, Assistant Professor, Assistant Researcher at the National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: [michel.soriano@cngen.sld.cu](mailto:michel.soriano@cngen.sld.cu), ORCID: 0000-0003-3335-8669.

**Nereida G. García**, Degree in Biology, Master in Medical Genetics, Research Associate at the National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: [nellig@infomed.sld.cu](mailto:nellig@infomed.sld.cu), ORCID: 0000-0003-1019-8877.

**Ursulina S. Mayedo**, Technician in Microbiology, Researcher at the National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: [ursulinasm@infomed.sld.cu](mailto:ursulinasm@infomed.sld.cu), ORCID:0000-0002-6154-1017.

**Luis A. Méndez-Rosado**, Degree in Biology, Master in Medical Genetics, PhD, Full Professor, Full Researcher at the National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: [albermen@infomed.sld.cu](mailto:albermen@infomed.sld.cu), ORCID: 0000-0002-4401-0054.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-3

# Bioinformatic analysis of microduplications at 5p15.33: identification of *TPPP* as a candidate gene for autism and intellectual disability<sup>1</sup>

Kirill S. Vasin<sup>1,2</sup> , Svetlana G. Vorsanova<sup>1,2</sup> , Oksana S. Kurinnaia<sup>1,2</sup> ,  
Natalia S. Shmitova<sup>1</sup> , Victoria Y. Voinova<sup>1,2</sup> , Ivan Y. Iourov<sup>1,2,3</sup> 

<sup>1</sup> Mental Health Research Center,

34 KashirskoeShosse, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics,  
Pirogov Russian National University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,  
bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

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

## Abstract

**Background:** Autism is a common psychiatric disorder in children. Since autism is a multifactorial disease, the genetic predisposition plays a significant role in the pathogenesis. However, numerous studies focused on genomic abnormalities in autism are unable to provide reproducible information about pathogenic processes causing this devastating disorder. **The aim of the study:** The identification of candidate genes by bioinformatic analysis of recurrent copy number variations (CNV) (5p15.33 duplications) revealed by molecular karyotyping in a clinical cohort. **Materials and methods:** Molecular karyotyping of 296 children with idiopathic autism, intellectual disability was performed by SNP-array. Bioinformatic analysis was made using an original algorithm. **Results:** Molecular karyotyping genome-wide analysis revealed 3 cases of 5p15.33 duplications. Bioinformatic analysis identified a candidate gene *TPPP* for brain dysfunction. *TPPP* is highly expressed in the brain; the gene encodes a protein catalyzing tubulin polymerization, which is important for oligodendrocytes myelination. Interactome analysis was performed to identify pathogenic processes associated with CNV involving *TPPP*. Expanded *TPPP* interactome network encompasses 37 proteins, 19 of which are associated with the synaptic plasticity and axonal guidance involved in the normal development and functioning of the brain. Changes in these processes may lead to autism and intellectual disability. Interestingly, clinical genetic databases have not previously associated this gene with a disease condition. **Conclusion:** Bioinformatic analysis of 5p15.33 CNV allowed us to show that *TPPP* is a candidate gene for alterations to the development and functioning of the brain. Accordingly, possible disease mechanisms

<sup>1</sup> This article has been partially communicated at the congress dedicated to the memory of Prof. Yuri Yurov (Medical genomics: multidisciplinary aspects) held in St. Petersburg (26-29 March 2019).

leading to the development of autism with intellectual disability have been proposed. Since data on candidate processes is useful for personalized treatment, we conclude that molecular karyotyping complemented by our original *in silico* analysis of epigenome, proteome and metabolome is to become an important component for basic and applied research in psychiatric genetics.

**Keywords:** copy number variants; chromosome 5; bioinformatics; molecular karyotyping; *TPPP*; autism; intellectual disability

**For citation:** Vasin KS, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Bioinformatic analysis of microduplications at 5p15.33: identification of *TPPP* as a candidate gene for autism and intellectual disability. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):466-475. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-3

**Introduction.** Autism spectrum disorders and intellectual disability are common in children and adolescents. Average incidence of autism varies from 1 to 10 cases per 1000 individuals around the world [1, 2]. The main symptoms of autism include speech and communication abnormalities, impaired social adaptation, motor function alterations, and stereotypies. Autism research shows that genetic predisposition plays a significant role in the etiology [3]. Autism may be associated with large chromosomal aberrations (2-10%), copy number variations (CNV) (5-15%) [3-5], and single-gene mutations (5-10%) [4]. In total, genomic pathology affects no less than 25-35% of patients with autistic disorders. However, focusing on autism predisposition genes is limited to expanding the list of candidates. Available data indicate high heterogeneity and low penetrance of mutations associated with this disease. Moreover, there are speculations about reducing autism risks by variations in a number of genes. Apparently, autism is not associated with single genes, but with a variety of molecular and cellular processes [3, 6, 7]. Determining the mechanism underlying the pathogenesis of autism represents an important area of biological psychiatry and medical genetics. Consequently, bioinformatic analysis of genomic variations in individuals with autism and/or intellectual disability to uncover altered molecular and cellular processes is a significant step forward for unraveling mechanisms of the disease and providing the evidence-based therapeutic opportunities.

**Aim of the study.** Here, we have at-

tempted to characterize microduplications (large CNV) affecting chromosome 5p15.33 by a bioinformatics analysis of molecular karyotyping data.

**Materials and methods.** Among 296 children with autism, intellectual disability and congenital malformations/developmental delays (age: 2-13 years (average age: 5.5 years); sex ratio: 128/168 (females/males) or 1/1.3), three individuals have been found to demonstrate CNV manifesting as duplications at 5p15.33. Duplications encompassed same genomic loci in three children with autism and intellectual disability. All three children had been diagnosed to have autism, intellectual disability and developmental delays. Molecular karyotyping using Affymetrix CytoScan HD Arrays platform has been performed with an average resolution of ~1000 bp. *In silico* analysis of the phenotype outcome has been performed using original bioinformatic techniques allowing modulating consequences of genome imbalances at transcriptome, proteome and metabolome levels. The technique has been previously described in details [8-11].

**Results and discussion.** Clinically, all three children demonstrated an idiopathic autism assessed by the Child Autism Rating Scale (CARS) and intellectual disability. In addition to autistic traits, two children had congenital anomalies. The first patient had a hydrocephalic shape of the skull, lowered outer corners of palpebral fissures. The second had severe microcephaly, a triangular face, wide distal finger phalanges, protruding auricles, a flat bridge of the nose, skin rashes

and corpus callosum hypoplasia. The third child demonstrated exclusively wavy hair, which was not observed in other members of his family.

The first patient exhibited 5p15.33 duplication (genomic location: 448542-676847, size: 228305 bp) affecting 7 genes: *EXOC3*, *PP7080*, *SLC9A3*, *MIR4456*, *LOC100996325*, *CEP72*, *TPPP*. The second patient demonstrated 5p15.33 duplication (genomic location: 448542-819920), size 371378 bp) affecting 8 genes: *EXOC3*, *PP7080*, *SLC9A3*,

*MIR4456*, *LOC100996325*, *CEP72*, *TPPP*, *ZDHHC11*. The third patient showed 5p15.33 duplication (genomic location: 448542-1175479, size: 726937 bp) affecting 14 genes: *EXOC3*, *PP7080*, *SLC9A3*, *MIR4456*, *LOC100996325*, *CEP72*, *TPPP*, *ZDHHC11*, *BRD9*, *TRIP13*, *MIR4635*, *NKD2*, *SLC12A7*, *LOC100506688*. Further characteristics of the duplications are given in Figure 1 and Table 1. No other detectable CNV have been associated with the phenotypic features in these children.

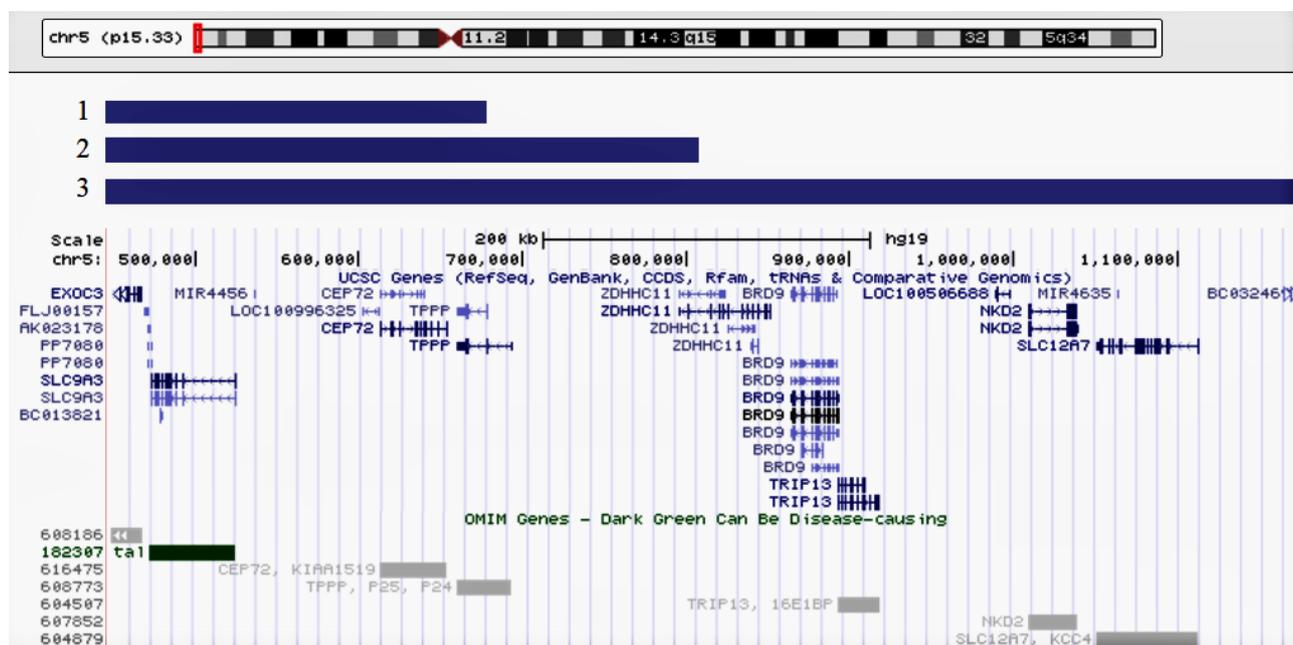


Fig. 1. Duplications at chromosome 5p5p15.33 detected in three cases of autism and intellectual disability (<https://genome.ucsc.edu> GRCH37/hg19)

Table 1

**5p15.33 duplications: localization, size and genes**

№	Localization		Size	Genes
	Chromosomal	Genomic		
1	5p15.33	448542-676847	228305	<i>EXOC3</i> , <i>PP7080</i> , <i>SLC9A3</i> , <i>MIR4456</i> , <i>LOC100996325</i> , <i>CEP72</i> , <i>TPPP</i>
2	5p15.33	448542-819920	371378	<i>EXOC3</i> , <i>PP7080</i> , <i>SLC9A3</i> , <i>MIR4456</i> , <i>LOC100996325</i> , <i>CEP72</i> , <i>TPPP</i> , <i>ZDHHC11</i>
3	5p15.33	448542-1175479	726937	<i>EXOC3</i> , <i>PP7080</i> , <i>SLC9A3</i> , <i>MIR4456</i> , <i>LOC100996325</i> , <i>CEP72</i> , <i>TPPP</i> , <i>ZDHHC11</i> , <i>BRD9</i> , <i>TRIP13</i> , <i>MIR4635</i> , <i>NKD2</i> , <i>SLC12A7</i> , <i>LOC100506688</i>

Regardless of differences in length of duplications and the number of affected genes, the overlapping region exists. It is important to note that distal breakpoint is the

same in all three cases. Since CNV/duplications result from alterations to recombination, replication, and DNA repair in specific genomic loci [12, 13], one can sug-

gest a recombination hotspot localized at 5p15.33.

Previously, essential genetic processes/changes mediating brain diseases were defined as those occurring directly in cells of the diseased brain [14, 15]. Therefore, *in silico* gene expression analysis may provide infor-

mation for prioritizing candidate genes/processes for brain dysfunction [9]. Our analysis has demonstrated that *TPPP* has the highest expression in the brain as to remaining duplicated genes. Moreover, the relative expression is increased in almost all analyzed areas of the brain (Fig. 2).

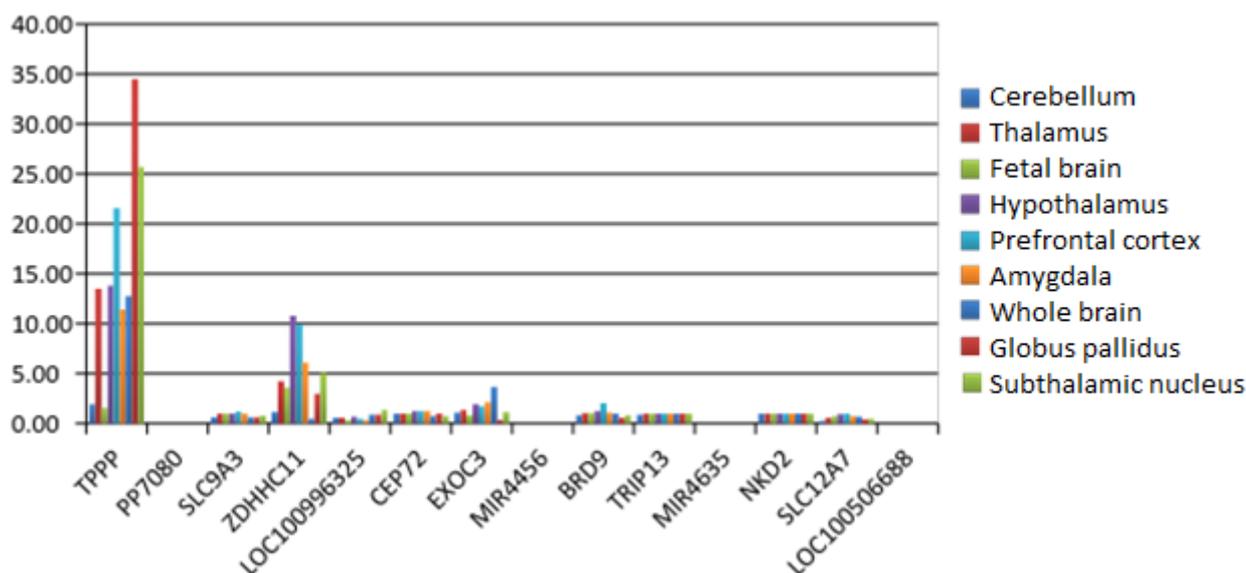


Fig. 2. Expression profiles of duplicated genes in various brain areas (<http://biogps.org> [35])

The first duplication affected exons 3 and 4 of *TPPP*, which encode phosphorylated protein domains, which are involved in the regulation of the protein activity. In the second and third cases, *TPPP* is completely duplicated. The gene has 4 exons and encodes a protein catalyzing the polymerization of tubulin, a component of microtubules. Microtubules are essential components of cellular processes, such as intracellular transport and cell division (chromosomal disjunction in mitosis and meiosis). In addition, microtubules play a role in myelination of oligodendrocytes [16, 17]. Previously, possible roles of *TPPP* in the development of neuropsychiatric disorders in children have been suggested [9]. Taking these data into account, *TPPP* has been associated with autism and intellectual disability.

To gain further insights into mechanisms of phenotypic outcomes of the duplications, an interactome analysis was carried out. As a result, *TPPP* was found to interact with 7

proteins: SCNA, GAPDH, CDK5, CDK5R1, TMED3, LIMK1, ROCK1 (Fig. 3). These are involved in cell cycle regulation, metabolism, and development of the nervous system. Figure 3 shows *TPPP* interactome.

To describe ontologies associated with alterations to the interactome due to *TPPP* duplications, a brief overview of proteins involved in this network is given.

- SNCA (alpha-synuclein) protein belongs to the synuclein family. SNCA expression is high in brain cells. Alpha-synuclein is associated with the membrane of vesicles in neurons. The protein is involved in the control of the transport to presynaptic membrane. SNCA is associated with Parkinson's disease [18].
- GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) is an enzyme required for oxidative phosphorylation. It is involved in the nitrosylation of nuclear proteins and regulation of mRNA stability, as well [19].

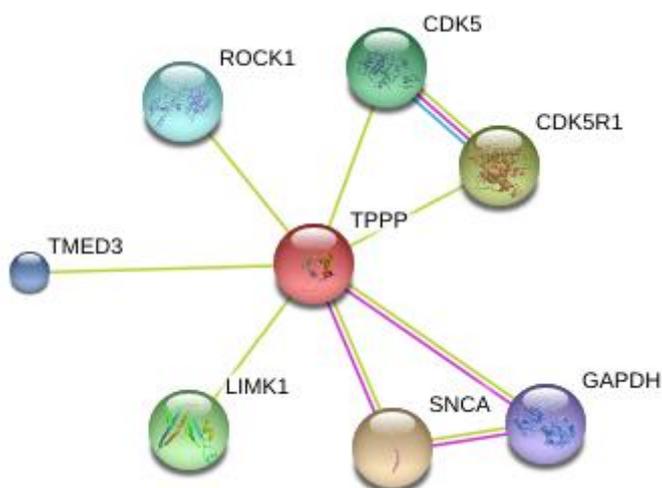


Fig. 3. TPPP protein interactome generated using STRING [36]

- Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) — unlike other members of the cyclin-dependent kinase family the protein does not directly regulates of cell cycle. Instead, CDK5 is associated with synaptic plasticity and neuronal migration. This enzyme phosphorylates proteins. The phosphorylation is involved in regulation of cytoskeleton, endocytosis, exocytosis, and apoptosis. CDK5 expression is increased in postmitotic cells of the central nervous system [20].
- CDK5R1 (p35) is a neuron-specific activator of the cyclin-dependent kinase CDK5 by calpain-based proteolytic cleavage of p35 to form the p25 form. CDK5-p25 complexes cause changes in kinase structure and activity [21].
- TMED3 (transmembrane protein p24 containing domain 3) is encoded by *TMED3*, a gene, which is not indexed in the OMIM database [22].
- LIMK1 regulates actin remodeling by phosphorylating cofilin and converting it into an inactive form. This rearranges dendrite spines and axon modifications to form synaptic plasticity [23].
- ROCK1 (serine/threonine kinase) is a Rho-associated kinase activated by binding between Rho and guanosine triphosphate (GTP). This protein is involved in bioprocesses mediated by modification of the actin cytoskeleton and formation of actomyo-

sin complexes [24].

Apparently, LIMK1 and ROCK1 are involved in pathways of axonal guidance and cytoskeleton regulation. These pathways play a key role in the formation and functioning of the nervous system [25, 26]. The improper regulation causes a decrease in the viability and functional activity of cells, and leads to genomic (chromosomal) instability, which is an element of pathogenic cascades in a wide spectrum of brain diseases [27-29]. Interactome analysis shows that TPPP is involved in brain development and functioning. Therefore, *TPPP* copy number changes leading to altered gene dosage may have negative effects on neurodevelopmental diseases (i.e. autism and intellectual disability).

Expanded interactome analysis was carried out to highlight ontologies or candidate processes for neurodevelopmental abnormalities associated with 5p15.33 duplications. As a result, 37 proteins were found to interact with TPPP: CDK5R1, GAPDH, SNCA, LIMK1, TMED3, ROCK1, CDK5, RHOA, CCND2, CABLES1, UBC, FYN, ENO1, MAPT, SNCAIP, PARK2, SLC6A3, CDK5R2, NDEL1, PPP1R1B, RAC1, APP, CDC42, MSN, CSNK2A1, RND3, PGK2, HSPA4, RPL13A, PARK7, CCNB1, LRRK2, CDKN1B, DPYSL2, AMPH, MYH14, RHOC (Fig. 4).

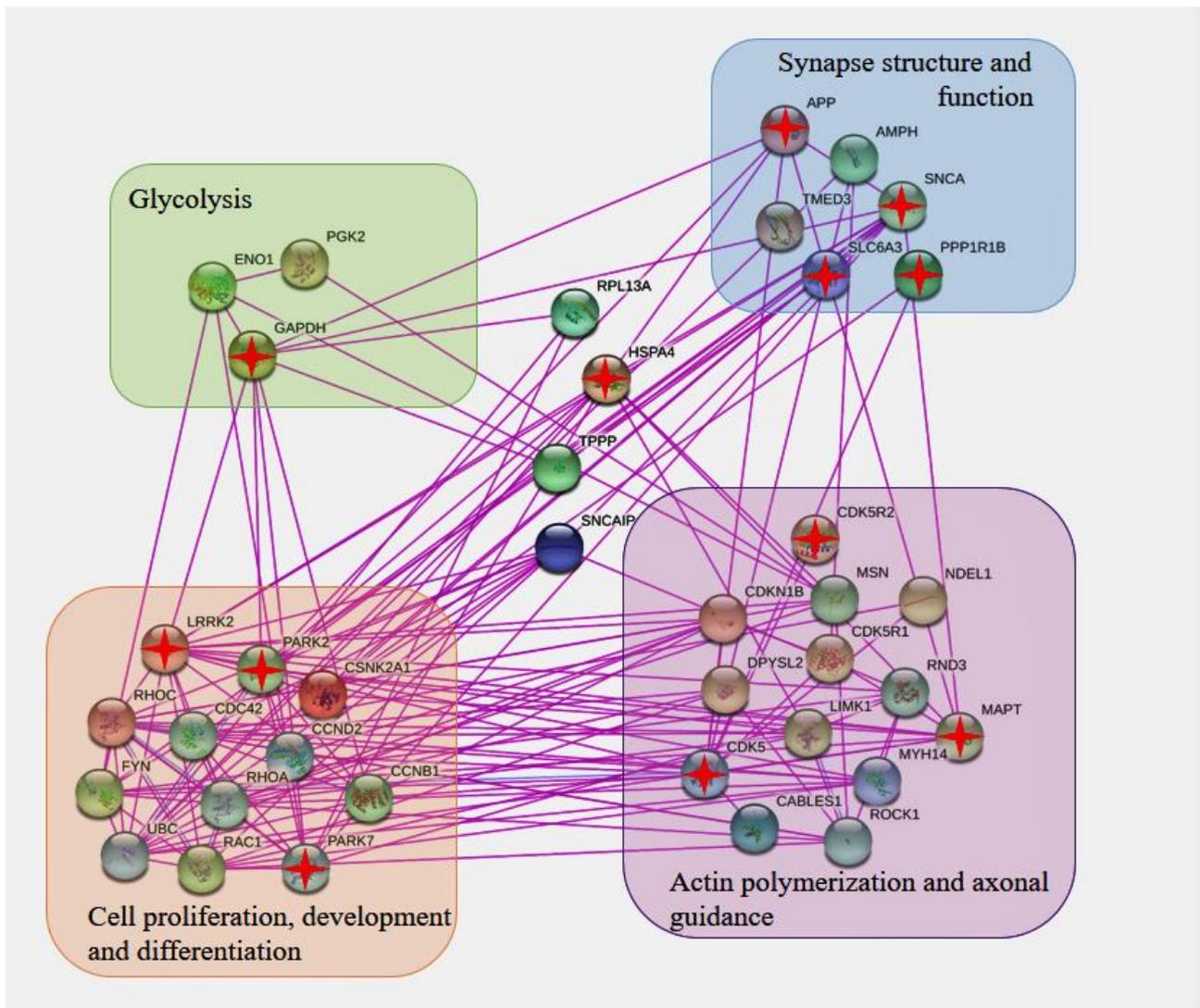


Fig. 4. Expanded TPPP interactome generated using STRING (for more details, see <https://string-db.org> [36]) and selected ontologies or candidate processes marked by colored semitransparent shapes (asterisks indicate proteins involved in the pathways to neurodegenerative diseases)

According to the largest ontologies, proteins were clustered as follows: proteins associated with the glycolysis enzymes, structural and functional proteins of synaptic connections, proteins involved in actin polymerization and axonal guidance; proteins regulating cell cycle proliferation and cell differentiation (Fig. 4). It should be taken into account that proteins may be simultaneously involved in several processes. Consequently, we have clustered proteins according to ontologies relevant to brain development and functioning. The proteins of synaptic plasticity (I) and ax-

onal guidance (II) are of the interest in the context of brain dysfunction. The first group includes *APP*, *SLC6A3*, *PPP1R1B*, *TMED3*, *SNCA*, *AMPH*, and the second group includes *CDKN1B*, *CDK5R1*, *CDK5R2*, *LIMK1*, *DPYSL2*, *CDK5*, *NDEL1*, *MYH14*, *RND3*, *MAPT*, *CABLES1*, *MSN*, *ROCK1*. According to the literature, a large number of autism-associated genes encode proteins involved in synaptic plasticity [30]. Axonal guidance is a key mechanism for the development of brain structures during brain development. Genes ontologically associated with axonal guidance

are occasionally mutated in autism and intellectual disability [31-34]. It should be noted that 12 out of 37 proteins of the expanded TPPP interactome (GAPDH, HSPA4, PARK7, PARK2, LRRK2, CDK5R2, MAPT, CDK5, APP, SNCA, SLC6A3, PPP1R1B) are elements of the neurodegeneration pathway (Fig. 4, marked with asterisks).

**Conclusion.** We report on an *in silico* analysis of functional consequences of 5p15.33 microduplications in 3 children with autism and intellectual disability. Using an original *in silico* technology modulating phenotypic outcomes of CNV (CNV prioritization) at transcriptome, proteome and metabolome levels, we have found that *TPPP* is a candidate gene for autism with intellectual disability. Additionally, we have been able to propose a number of candidate processes for neurodevelopmental abnormalities in individuals with 5p15.33 duplications encompassing *TPPP*. These data are intrinsically useful for forthcoming efforts in developing personalized therapeutic strategies for neurodevelopmental diseases mediated by CNV. Knowledge about consequences of genomic variations generated by identifying candidate processes based on *in silico* analysis of transcriptome, proteome and metabolome is an important tool for basic and diagnostic genome research.

### Financial support

*Our study is partially supported by RFBR and CITMA within the research project №18-515-34005. Prof. S.G. Vorsanova's laboratory is partially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment no. AAAA-A18-118051590122-7. Prof. I.Y. Iourov's laboratory is partially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment no. AAAA-A19-119040490101-6.*

### Conflict of interests

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

### References

1. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*. 2015;45(3):601-613. DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329171400172X>
2. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*. 2020;9(Suppl 1):S55-S65. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
3. Vorsanova SG, Iourov IY, Demidova IA, et al. Cytogenetics and molecular cytogenetics of autism. Moscow: The publishing house of The Russian Academy of Natural History; 2016.
4. Ziats MN, Rennert OM. The evolving diagnostic and genetic landscapes of autism spectrum disorder. *Frontiers in Genetics*. 2016;7(65):1-6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00065>
5. Vorsanova SG, Voinova VI, Iurov II, et al. Cytogenetic, molecular cytogenetic, clinical and genealogical study of mothers of children with autism: a search for family genetic markers of autistic disorders. *Zhurnal-nevrologiiipsikhiatriiim*. SS Korsakova. 2009;109(6):54-64.
6. Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsäter H, et al. Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(13):5258-5262. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1211070110>
7. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Genomic and chromosomal disorders of the central nervous system. In: *Molecular and cytogenetic aspects*. Moscow: Medpraktika Moscow; 2014.
8. Iourov IY, Vorsanova SG, Saprina EA, Yurov YB. Identification of candidate genes of autism on the basis of molecular cytogenetic and *in silico* studies of the genome organization of chromosomal regions involved in unbalanced rearrangements. *Russian Journal of Genetics*. 2010;46:1190-1193. DOI: <https://doi.org/10.1134/S102279541010011X>

9. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7(1:98):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
10. Iourov IY, Vorsanova SG, Zelenova MA, et al. Bioinformatic technology accessing functional consequences of genomic variations. *Fundamental research*. 2015;19(2):4209-4214.
11. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: Linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Current Bioinformatics*. 2017;12:19-26.
12. Weischenfeldt J, Symmons O, Spitz F, et al. Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(2):125-138. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg3373>
13. Khil PP, Camerini-Otero RD. Genetic crossovers are predicted accurately by the computed human recombination map. *PLoS Genetics*. 2010;6(1):e1000831. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000831>
14. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *International Review of Cytology*. 2006;249:143-191. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(06\)49003-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(06)49003-3)
15. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Current Genomics*. 2008;7(9):452-465. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920208786241216>
16. Lee J, Gravel M, Zhang R, et al. Process outgrowth in oligodendrocytes is mediated by CNP, a novel microtubule assembly myelin protein. *Journal of Cell Biology*. 2005;170(4):661-673. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200411047>
17. Lee BY, Hur EM. A role of microtubules in oligodendrocyte differentiation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1062. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031062>
18. Siddiqui IJ, Pervaiz N, Abbasi AA. The Parkinson disease gene *SNCA*: evolutionary and structural insights with pathological implication. *Scientific Reports*. 2016;6:24475. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep24475>
19. Gong Y, Zou B, Peng S, et al. Nuclear GAPDH is vital for hypoxia-induced hepatic stellate cell apoptosis and is indicative of aggressive hepatocellular carcinoma behavior. *Cancer Management and Research*. 2019;11:4947-4956. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S202268>
20. Hawasli AH, Benavides DR, Nguyen C, et al. Cyclin-dependent kinase 5 governs learning and synaptic plasticity via control of NMDAR degradation. *Nature Neuroscience*. 2007;10(7):880-886. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn1914>
21. Moncini S, Castronovo P, Murgia A, et al. Functional characterization of CDK5 and CDK5R1 mutations identified in patients with non-syndromic intellectual disability. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(4):283-293. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.144>
22. Emery G, Rojo M, Gruenberg J. Coupled transport of p24 family members. *Journal of Cell Science*. 2000;113(13):2507-2516.
23. Wang J, Cui WY, Wei J, et al. Genome-wide expression analysis reveals diverse effects of acute nicotine exposure on neuronal function-related genes and pathways. *Frontiers in Psychiatry*. 2011;2:5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00005>
24. Newell-Litwa KA, Badoual M, Asmussen H, et al. ROCK1 and 2 differentially regulate actomyosin organization to drive cell and synaptic polarity. *Journal of Cell Biology*. 2015;210(2):225-242. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201504046>
25. Anitha A, Nakamura K, Yamada K, et al. Genetic analyses of roundabout (ROBO) axon guidance receptors in autism. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147B(7):1019-1027. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30697>
26. Van Battum EY, Brignani S, Pasterkamp RJ. Axon guidance proteins in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2015;14(5):532-546. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70257-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70257-1)
27. Yurov YB, Vorsanova SG, Demidova IA, et al. Mosaic brain aneuploidy in mental illnesses: an association of low-level post-zygotic aneuploidy with schizophrenia and comorbid psychiatric disorders. *Current Genomics*. 2018;19(3):163-172. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170717154340>

28. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Human molecular neurocytogenetics. *Current Genetic Medicine Reports*. 2018;6:155-164. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40142-018-0152-y>
29. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, Kutsev SI. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes*. 2019;10(5):379. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10050379>
30. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(9):551-563. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3992>
31. Anitha A, Nakamura K, Yamada K, et al. Genetic analyses of roundabout (ROBO) axon guidance receptors in autism. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147B(7):1019-1027. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30697>
32. Abou-Donia MB, Suliman HB, Siniscalco D, et al. *De novo* blood biomarkers in autism: autoantibodies against neuronal and glial proteins. *Behavioral Sciences*. 2019;9(5):47. DOI: <https://doi.org/10.3390/bs9050047>
33. Yan J, Pan Y, Zheng X, et al. Comparative study of ROCK1 and ROCK2 in hippocampal spine formation and synaptic function. *Neuroscience Bulletin*. 2019;35(4):649-660. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00351-2>
34. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007;17(1):103-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>
35. Wu C, Jin X, Tsueng G, et al. BioGPS: building your own mash-up of gene annotations and expression profiles. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D313-D316. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1104>
36. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D607-613. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>

Received 17 August 2020  
Revised 2 October 2020  
Accepted 9 October 2020

### Information about the authors

**Kirill S. Vasin**, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory named after Professor Y.B. Yurov “Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain”, Mental Health Research Center, Researcher at the Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: [vasin-ks@rambler.ru](mailto:vasin-ks@rambler.ru), ORCID: 0000-0002-2799-3706.

**Svetlana G. Vorsanova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Principal Researcher at the Laboratory named after Professor Y.B. Yurov “Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain” Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: [svorsanova@mail.ru](mailto:svorsanova@mail.ru), ORCID: 0000-0002-4869-5361.

**Oksana S. Kurinnaia**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher at the Laboratory named after Professor Y.B. Yurov “Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain” Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: [kurinnaiaos@mail.ru](mailto:kurinnaiaos@mail.ru), ORCID: 0000-0002-7087-3929.

**Natalia S. Shmitova**, Researcher at the Laboratory named after Professor Y.B. Yurov “Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain” Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: [natashmit@gmail.com](mailto:natashmit@gmail.com), ORCID: 0000-0002-6330-7806.

**Victoria Y. Voinova**, Doct. Sci. (Medicine), Principal Researcher, Department of Clinical Genetics, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher at the Laboratory named after Professor Y.B. Yurov “Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain” Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: [vivoivova@yandex.ru](mailto:vivoivova@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-8491-0228.

**Ivan Y. Iourov**, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory named after Professor Y.B. Yurov “Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain” Mental Health Research Center, Principal Researcher at the Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease Laboratory, Academician

Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of the Medical Genetics Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia, E-mail: [ivan.iourov@gmail.com](mailto:ivan.iourov@gmail.com), ORCID: 0000-0002-4134-8367.



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

УДК 575.174.015.3:616

# Исследование ассоциаций трёх полиморфных вариантов гена глутатионсинтазы (GSS) с риском развития ишемического инсульта

Ю.А. Бочарова 

Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница»,  
ул. Сумская, д. 45а, г. Курск, 305007, Российская Федерация  
Автор для переписки: Ю.А. Бочарова ([y\\_u\\_l\\_i\\_a\\_03@mail.ru](mailto:y_u_l_i_a_03@mail.ru))

## Резюме

**Актуальность:** Хорошо известно, что полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы вносят существенный вклад в предрасположенность к ишемическому инсульту (ИИ) и влияют на тяжесть его проявлений. **Цель исследования:** Целью настоящего исследования было изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs13041792, rs1801310 и rs6088660 гена глутатионсинтазы (GSS), который вовлечен в первый этап биосинтеза глутатиона – одного из важнейших низкомолекулярных антиоксидантов. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы ДНК 1288 неродственных индивидов славянского происхождения (600 пациентов с диагнозом ИИ и 688 относительно здоровых индивидов). Генотипирование полиморфных вариантов гена GSS осуществлялось с использованием системы генетического анализа MassARRAY-4. Функциональное аннотирование SNPs проводилось с использованием различных онлайн-инструментов и баз данных. **Результаты:** Установлено, что генотип G/ArS1801310 ассоциировался с повышенным риском развития ишемического инсульта независимо от возраста (OR=1,42 95%CI1,13-1,77, P=0,002). Анализ ассоциации, стратифицированный по полу, показал, что данный генотип был ассоциирован с повышенным риском развития ИИ исключительно у мужчин (OR=1,55 95%CI1,15-2,10, P=0,004). Также было установлено, что SNP rs6088660 гена GSS ассоциировался с повышенным риском развития ишемического инсульта у женщин (OR=1,41 95%CI1,09-2,83, P=0,008). Частый гаплотип rs13041792G-rs1801310G-rs6088660T (OR=1,38 95%CI1,03-1,83P=0,029) и редкий гаплотип rs13041792A-rs1801310A-rs6088660C (OR=9,78 95%CI1,15-83,34P=0,037) были ассоциированы с повышенным риском развития ишемического инсульта у женщин. Установлено, что генотип G/A SNP rs1801310 проявляет свое влияние на риск развития ИИ у мужчин независимо от фактора риска курения, тогда как у женщин независимо от генотипов SNP rs6088660 курение увеличивало риск развития болезни. **Заключение:** Биоинформатический анализ показал, что транскрипционная активность гена GSS может зависеть от исследованных аллельных вариантов в связи с тем, что они представляют собой мишени для регуляции экспрессии гена посредством модификации гистонов, а также транскрипционных факторов в различных тканях, в том числе тканях, имеющих патофизиологическое значение для развития ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; метаболизм глутатиона; глутатионсинтаза (GSS); однонуклеотидный полиморфизм (SNP); экспрессия гена; генно-средовые взаимодействия; половой диморфизм

**Для цитирования:** Бочарова ЮА. Исследование ассоциаций трёх полиморфных вариантов гена глутатионсинтазы (GSS) с риском развития ишемического инсульта. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):476-487. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-4

# An association study of three polymorphisms in the glutathione synthase (GSS) gene with the risk of ischemic stroke

Iulia A. Bocharova 

Kursk Regional Clinical Hospital,  
45a Sumskaya St., Kursk, 305007, Russia

Corresponding author: Iulia A. Bocharova(y\_u\_l\_i\_a\_03@mail.ru)

## Abstract

**Background:** It is well known that gene polymorphisms of antioxidant defense enzymes contribute to the ischemic stroke (IS) predisposition and affect the severity of its manifestations. **The aim of the study:** The aim of this study was to investigate the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of rs13041792, rs1801310 and rs6088660 of the glutathione synthase gene (GSS), involved in the first stage of glutathione biosynthesis, one of the most important low molecular weight antioxidants. **Materials and methods:** DNA samples from 1288 unrelated individuals of Slavic origin (600 patients with a diagnosis of IS and 688 healthy subjects) were included in the study. Genotyping of GSS gene polymorphisms was done using the MassARRAY-4 system. Functional annotation of SNPs was performed using various online bioinformatic tools. **Results:** It was found that the G/A rs1801310 genotype was associated with an increased risk of ischemic stroke, regardless of age (OR=1.42 95%CI 1.13-1.77,  $P=0.002$ ). Association analysis stratified by sex showed that this genotype was associated with an increased risk of IS exclusively in men (OR=1.55 95%CI 1.15-2.10,  $P=0.004$ ). It was also found that SNP rs6088660 of the GSS gene was associated with the risk of ischemic stroke in women (OR=1.41 95%CI 1.09-2.83,  $P=0.008$ ). The frequent haplotype rs13041792G-rs1801310G-rs6088660T (OR=1.38 95%CI 1.03-1.83) and the rare haplotype rs13041792A-rs1801310A-rs6088660C (OR=9.78 95%CI 1.15-83.34) were associated with the disease in women. The G/A SNP rs1801310 genotype showed an association with IS risk in men regardless of their smoking status which influenced the disease risk in women, regardless of the rs6088660 genotypes. **Conclusion:** Bioinformatic analysis showed that transcriptional activity of the GSS gene may depend on the studied polymorphisms due to the fact that they represent the targets for regulation of gene expression by histone modifications and binding transcription factors in a tissue specific manner, including the tissues involved into of ischemic stroke pathophysiology.

**Keywords:** ischemic stroke; glutathione metabolism; glutathione synthase (GSS); single nucleotide polymorphism (SNP); gene expression; gene-environment interactions; sexual dimorphism

**For citation:** Bocharova IA. An association study of three polymorphisms in the glutathione synthase (GSS) gene with the risk of ischemic stroke. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):476-487. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-4

**Введение.** Сосудистые заболевания мозга вместе с ишемической болезнью сердца и гипертонией занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости, причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран мира, в том числе и Российской Федерации [1]. Наиболее распространенной формой сосудистых заболеваний мозга является ишемический инсульт (ИИ), развитие которого в большинстве случаев связано с атеросклерозом и атеротромбозом церебральных сосудов с формированием очага инфаркта в головном мозге. Понимание этиологии и молекулярных механизмов развития цереброваскулярной патологии открывает перспективы для разработки более эффективных средств и подходов к профилактике и лечению данного класса социально значимых болезней.

Известно, что ишемический инсульт представляет собой мультифакториальное полигенное заболевание, развитие которого определяется взаимодействием генетических и средовых факторов. На сегодняшний день установлен широкий спектр генов, полиморфные варианты которых связаны с различными звеньями патогенеза и клинического течения ишемического инсульта [2]. Одним из патогенетически значимых молекулярных механизмов цереброваскулярной патологии являются нарушения в системе редокс-гомеостаза, проводящие к формированию окислительных повреждений стенок церебральных сосудов, способствуя развитию в них атеросклероза и тромбоза, а также играющие ключевую роль в образовании зоны некроза и воспаления в ишемизированном участке головного мозга при ИИ [3, 4, 5]. Окислительный стресс – патологический процесс, развивающийся на фоне дисба-

ланса в системе редокс-гомеостаза, связанного с избыточной продукцией активных форм кислорода и недостаточным их обезвреживанием вследствие нарушений функционирования ферментов про и антиоксидантного действия [6, 7]. Проведенные генетико-эпидемиологические исследования продемонстрировали, что полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы могут вносить ощутимый вклад в детерминацию предрасположенности к ишемическому инсульту [8, 9, 10].

Ведущую роль в системе антиоксидантной защиты клеток от окислительного повреждения играет метаболизм глутатиона. Глутатион представляет собой внутри- и внеклеточный антиоксидант, который в центральной нервной системе играет роль основного медиатора защиты мозга от его окислительного повреждения [11]. В частности, глутатион предотвращает гибель клеток во время ишемизации мозга, уменьшая зону некроза [12, 13]. Высокая внутриклеточная концентрация глутатиона, необходимая для обеспечения оптимальной антиоксидантной защиты тканей мозга обеспечивается функционированием ферментов, катализирующий целый каскад реакций биосинтеза и катаболизма катаболизм глутатиона. Ферментом, осуществляющим первый этап биосинтеза глутатиона, а именно реакции АТФ-зависимого превращения гамма-L-глутамил-L-цистеина в восстановленный глутатион (GSH), является глутатионсинтаза (GSS), ген которого в достаточном количестве экспрессируется в артериях и различных отделах головного мозга (данные порталов BioGPS, <http://biogps.org> и GTEx <https://www.gtexportal.org>).

Таким образом, полиморфные варианты гена *GSS* представляют собой привлекательный объект для генетико-ассоциативных исследований сосудистых заболеваний мозга, в частности ишемического инсульта. В то же самое время, в мире до настоящего времени не проводилось исследований по поиску ассоциаций полиморфных вариантов гена *GSS* с риском развития ишемического инсульта.

**Цель исследования.** Изучение ассоциации трех частых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs13041792, rs1801310 и rs6088660 гена глутатионсинтазы с риском развития ишемического инсульта.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужила выборка 1288 неродственных индивидов славянского происхождения – уроженцев Центральной России (преимущественно русских жителей Курской области). Основная группа включала 600 больных с ишемическим инсультом. Диагноз ИИ устанавливался квалифицированными неврологами на основании данных клинического обследования и результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Контрольная группа включала 688 относительно здоровых добровольцев без клинических проявлений сердечнососудистых и других хронических заболеваний. Сбор клинического и биологического материалов осуществлялся в неврологических отделениях БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в период с 2007 по 2017 гг. в рамках выполнения генетико-эпидемиологических исследований различных мультифакториальных заболеваний [14-20]. Все пациенты дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 14.04.2014).

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции с последующей преципитации ДНК этанолом. Генотипирование поли-

морфных вариантов rs13041792, rs1801310 и rs6088660 гена *GSS* на генетическом анализаторе MassARRAY-4 (AgenaBioscience, США) в НИИ генетической молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (КГМУ). Праймеры для проведения мультиплексной ПЦР были синтезированы компанией Евроген (г. Москва). Контроль качества генотипирования, выполненного на 5% случайно отобранных образцов ДНК, показал 100% воспроизводимость первичных результатов генотипирования.

Анализ ассоциаций SNPs с риском развития ИИ проводился методом множественной логистической регрессии при помощи статистического пакета SNPStats [21]. Ассоциации полиморфных вариантов гена *GSS* с развитием ишемического инсульта оценивались в общих группах пациентов, а также отдельно у мужчин и женщин с коррекцией на возраст пациентов с целью выявления феномена полового диморфизма во взаимосвязи исследуемого гена с развитием болезни.

С целью патофизиологической интерпретации ассоциаций проводили функциональное аннотирование SNPs посредством различных биоинформатических онлайн-инструментов и баз данных. Для выявления т.н. *cis*QTLs (локусов количественных признаков), ассоциированных с изучаемыми полиморфизмами, использовали базы данных: GTExportal (<https://www.gtexportal.org>), eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org/cis-eqtl.html>) и QTLbase (<http://mulinlab.tmu.edu.cn/qltbase/index.html>). С целью оценки влияния модификаций гистонов на экспрессию гена *GSS* и выявления регуляторных участков его промотора использовались онлайн-инструменты функционального аннотирования однонуклеотидных полиморфизмов SNPnexus (<https://www.snp-nexus.org/index.html>), интегрированного с экспериментальными данными проектов ENCODE (<https://www.encodeproject.org>), Roadmap Epigenomics (<http://www.roadmapepigenomics.org>) и Ensembl Regulatory Build ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)).

**Результаты и их обсуждение.** Частоты генотипов полиморфных вариантов rs13041792 и rs6088660 гена *GSS* находились в равновесии Харди-Вайнберга в обеих группах пациентов, тогда как распределение частот генотипов rs1801310 показало статистически значимое отклонение от

равновесия Харди-Вайнберга в группе больных ИИ ( $P < 0,05$ ). В таблице 1 представлены частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *GSS* в группах больных ИИ и здоровых индивидов, как в общих группах, так и в группах, стратифицированных по полу.

Таблица 1

**Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена глутатионсинтазы с риском развития ишемического инсульта**

Table 1

**Analysis of the association of polymorphisms of the glutathion synthase gene with the risk of ischemic stroke**

SNP ID	Генотип, аллель	N (%)		P	OR (95 CI)*
		Контроль	Больные ИИ		
1	2	3	4	5	6
Общие выборки пациентов (N=1288: 688 больных, 600 здоровых)					
rs13041792, G>A	G/G	433 (64,5)	361 (65,0)	0,32	1,00
	G/A	208 (31,0)	178 (32,1)		1,03 (0,81-1,31)
	A/A	30 (4,5)	16 (2,9)		0,64 (0,34-1,19)
	A	0,200	0,189	0,51	0,94 (0,76-1,14)
rs1801310, G>A	G/G	270 (39,6)	203 (34,5)	<b>0,007</b>	1,00
	G/A	302 (44,3)	312 (53,0)		<b>1,37 (1,08-1,75)</b>
	A/A	110 (16,1)	74 (12,6)		0,90 (0,63-1,27)
	A	0,383	0,390	0,69	1,03 (0,88-1,21)
rs6088660, C>T	C/C	343 (50,4)	265 (45,8)	0,20	1,00
	C/T	288 (42,4)	262 (45,2)		1,18 (0,93-1,48)
	T/T	49 (7,2)	52 (9,0)		1,37 (0,90-2,09)
	T	0,284	0,316	0,08	1,17 (0,98-1,38)
Мужчины (N=696: 366 больных, 330 здоровых)					
rs13041792, G>A	G/G	233 (65,3)	203 (66,1)	0,77	1,00
	G/A	111 (31,1)	96 (31,3)		0,99 (0,71-1,38)
	A/A	13 (3,6)	8 (2,6)		0,72 (0,29-1,78)
	A	0,192	0,182	0,66	0,94 (0,71-1,24)
rs1801310, G>A	G/G	147 (40,6)	103 (32,0)	<b>0,01</b>	1,00
	G/A	161 (44,5)	177 (55,0)		<b>1,59 (1,14-2,22)</b>
	A/A	54 (14,9)	42 (13,0)		1,10 (0,68-1,77)
	A	0,372	0,405	0,20	1,15 (0,93-1,43)
rs6088660, C>T	C/C	170 (47,4)	153 (47,2)	0,98	1,00
	C/T	161 (44,9)	147 (45,4)		1,02 (0,75-1,40)
	T/T	28 (7,8)	24 (7,4)		0,97 (0,54-1,74)
	T	0,302	0,301	0,96	0,99 (0,79-1,25)
Женщины (N=592: 322 больных, 270 здоровых)					
rs13041792, G>A	G/G	200 (63,7)	158 (63,7)	0,39	1,00
	G/A	97 (30,9)	82 (33,1)		1,09 (0,76-1,57)
	A/A	17 (5,0)	8 (3,2)		0,59 (0,25-1,42)
	A	0,209	0,198	0,65	0,93 (0,70-1,25)
rs1801310, G>A	G/G	123 (38,4)	100 (37,5)	0,17	1,00
	G/A	141 (44,1)	135 (50,6)		1,15 (0,80-1,64)
	A/A	56 (17,5)	32 (12,0)		0,72 (0,43-1,19)
	A	0,395	0,373	0,43	0,91 (0,72-1,15)
rs6088660, C>T	C/C	173 (53,9)	112 (43,9)	<b>0,03</b>	1,00
	C/T	127 (39,6)	115 (45,1)		1,39 (0,98-1,97)
	T/T	21 (6,5)	28 (11,0)		<b>2,05 (1,11-3,80)</b>
	T	0,263	0,335	<b>0,01</b>	1,40 (1,09-1,82)

Примечание: \* Отношения шансов после коррекции на возраст (кодоминантная генетическая модель).

Note: \* Odds ratios after age correction (codominant genetic model).

Установлено, что генотип G/Ars1801310 ассоциировался с повышенным риском развития ишемического инсульта независимо от возраста (OR=1,42 95%CI1,13-1,77,  $P=0,002$ ). Анализ ассоциации, стратифицированный по полу, показал, что данный генотип был ассоциирован с повышенным риском развития ИИ исключительно у мужчин (OR=1,55 95%CI1,15-2,10,  $P=0,004$ ). Также было установлено, что SNP rs6088660 гена *GSS* ассоциировался с повышенным риском развития ишемического инсульта у женщин (OR=1,41 95%CI1,09-2,83,  $P=0,008$  log-аддитивная генетическая модель). Данный факт свидетельствует об отчетливом половом диморфизме в ассоциациях полиморфных вариантов гена *GSS* с развитием ишемического инсульта. Возможным объяснением данного феномена может быть известный факт того, что эстрогены сами способны подавлять экспрессию гена *GSS* [22].

Полиморфные варианты *GSS* находились в тесном неравновесии по сцеплению друг с другом: rs13041792 с rs1801310 ( $D'=0,907$ ,  $D=-0,068$ ,  $P<0,01$ ), rs13041792 с rs6088660 ( $D'=0,999$ ,  $D=-0,058$ ,  $P<0,01$ ), rs1801310 с rs6088660 ( $D'=0,999$ ,  $D=-0,115$ ,  $P<0,01$ ). В таблице 2 представлены гаплотипы гена *GSS* среди больных ИИ и у лиц контрольной группы. Было установлено пять гаплотипов гена *GSS* с частотой не менее 1%. Статистически значимых различий в частотах гаплотипов между объединенными по полу группами больных ИИ и здоровых не выявлено ( $P>0,05$ ). Анализ распределения гаплотипов, стратифицированный по полу показал, что у женщин обнаружены различия в частотах

гаплотипов между группами ИИ и контроля ( $P=0,005$ ). Частый гаплотип H2 rs13041792G-rs1801310G-rs6088660T (OR=1,38 95%CI1,03-1,83  $P=0,029$ ) и редкий гаплотип H5 rs13041792A-rs1801310A-rs6088660C (OR=9,78 95%CI 1,15-83,34  $P=0,037$ ) были ассоциированы с повышенным риском развития ишемического инсульта у женщин независимо от возраста.

Анализ генно-средовых взаимодействий способен объяснить механизмы, посредством которых полиморфные варианты генов ассоциированы с риском развития мультифакториальных заболеваний [23]. Нами были проанализированы совместные влияния генотипов глутатионсинтазы, полиморфизмы которой ассоциированы с развитием ИИ, и курения (известного фактора риска болезни) на риск развития ишемического инсульта отдельно у мужчин и женщин (таблица 3).

Установлено, что генотип G/A SNP rs1801310 проявляет свое влияние на риск развития ИИ у мужчин независимо от фактора риска курения, тогда как у женщин независимо от генотипов SNP rs6088660 (в наибольшей степени генотипа T/T) курение увеличивало риск развития болезни. Из литературы известно факт, что компоненты табачного дыма способны подавлять транскрипционную активность гена глутатионсинтазы [24].

Важной задачей исследования было функциональное аннотирование SNPs с использованием биоинформатических инструментов и ресурсов. В таблице 4 представлены сводные данные результатов функционального аннотирования SNPs гена *GSS*.

Таблица 2

**Анализ ассоциации гаплотипов гена глутатионсинтазы  
с риском развития ишемического инсульта**

Table 2

**Analysis of the association of the glutathion synthase gene haplotypes with the risk  
of ischemic stroke**

Гаплотипы	rs13041792	rs1801310	rs6088660	Контроль (N=688)	Больные ИИ (N=600)	P	OR (95% CI)*
Общие выборки пациентов (N=1288: 688 больных, 600 здоровых)							
H1	G	A	C	0,3784	0,3786	-	1,00
H2	G	G	T	0,2849	0,3162	0,29	1,11 (0,92 – 1,34)
H3	A	G	C	0,1957	0,1792	0,36	0,90 (0,72 – 1,13)
H4	G	G	C	0,1359	0,1134	0,15	0,82 (0,62 – 1,07)
H5	A	A	C	0,0051	0,0126	0,075	2,47 (0,91 – 6,68)
H6	A	G	T	0	0	-	-
Мужчины (N=696: 366 больных, 330 здоровых)							
H1	G	A	C	0,3651	0,3956	-	1,00
H2	G	G	T	0,3036	0,2989	0,57	0,93 (0,71 – 1,21)
H3	A	G	C	0,1853	0,1711	0,31	0,85 (0,62 – 1,16)
H4	G	G	C	0,1379	0,1228	0,23	0,80 (0,56 – 1,15)
H5	A	A	C	0,0081	0,0086	0,62	1,36 (0,40 – 4,58)
H6	A	G	T	0	0,0029		
Женщины (N=592: 322 больных, 270 здоровых)							
H1	G	A	C	0,3934	0,3614	-	1,00
H2	G	G	T	0,2638	0,3343	<b>0,029</b>	<b>1,38 (1,03 – 1,83)</b>
H3	A	G	C	0,2074	0,1897	0,81	0,96 (0,69 – 1,33)
H4	G	G	C	0,1336	0,1008	0,37	0,83 (0,55 – 1,25)
H5	A	A	C	0,0018	0,0138	<b>0,037</b>	<b>9,78 (1,15 – 83,34)</b>
H6	A	G	T	0	0	-	-

Примечание: \* Отношения шансов, скорректированные по возрасту.

Note: \* Odds adjusted by age.

Таблица 3

**Анализ совместного влияния курения и генотипов глутатионсинтазы на риск развития ишемического инсульта у мужчин и женщин (анализ генно-средовых взаимодействий)**

Table 3

**Analysis of the joint effect of smoking and glutathion synthase genotypes on the risk  
of ischemic stroke in men and women (analysis of genetic interactions)**

Генотипы GSS	Некурящие			Курящие		
	Здоровые	Больные ИИ	OR (95% CI)	Здоровые	Больные ИИ	OR (95% CI)*
Мужчины, rs1801310 (модель сверхдоминирования)						
G/G-A/A	85	54	1,00	110	91	1,23 (0,79-1,92) P=0,24
G/A	70	92	<b>2,09 (1,31-3,32)</b> P=0,002	89	85	1,46 (0,92-2,29) P=0,08
Женщины, rs6088660 (рецессивная модель)						
C/C-C/T	274	159	1,00	19	68	<b>6,17 (3,58-10,63)</b> P=1,1×10 <sup>-12</sup>
T/T	20	16	1,38 (0,69-2,74) P=0,38	1	12	<b>14,34 (2,61-78,89)</b> P=4,9×10 <sup>-5</sup>

Примечание: \* Отношения шансов с поправкой на возраст.

Note: \* Age-adjusted odds ratios.

Таблица 4

**Функциональное аннотирование SNPs гена глутатионсинтазы с помощью различных биоинформатических инструментов**

Table 4

**Functional annotation of the glutathionesyntase gene SNPs using various bioinformatics tools**

SNP ID	Аллели	Локализация	TFBS (VEP)	Уровень экспрессии (eQTL анализ)						Эпигенетическая регуляция				
				Кровь			Артерии, аорта		Ткани мозга		Модификация гистонов	RegulatoryBuild (Ensembl)		
				GTEch	eQTLGen	QTLbase	GTEch	QTLbase	GTEch	QTLbase		Кровь	Артерии, аорта	Ткани мозга
rs13041792	G/A	5'upstream	-	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-
rs1801310	G/A	Exon	-	-	-	-	√	-	√	√	-	-	-	-
rs6088660	C/T	5'UTR	√	-	√	√	√	-	-	-	√	-	√	√

Анализ экспериментальных данных геномного и транскриптомного анализа, депонированных в интернет ресурсах GTEchportal, eQTLGenandQTLbase позволил установить, что исследуемые полиморфные варианты гена *GSS* имеют т.н. eQTLs или локусы, ассоциированные с экспрессией гена в различных видах тканей и типов клеток. В большей степени представляли интерес те виды клеток и тканей, которые могли бы иметь патогенетическую связь с атеросклерозом (артерии, клетки крови), а также клетки центральной нервной системы и отделы головного мозга, наиболее часто подвергающиеся ишемическому повреждению в результате окклюзии церебральных артерий. Так, согласно данным GTEch портала SNP rs13041792 не имел ни одного eQTLs в данных видах тканей, но в то же время обнаружено, что аллель А SNP rs13041792 ассоциирован со снижением экспрессии гена *GSS* в сердечной мышце ( $P=0,0002$ ) и крови ( $P=2,4 \times 10^{-6}$ , данные базы QTLbase). Аллель А SNP rs1801310 ассоциировался со снижением экспрессии *GSS* в коре мозга ( $P=0,0001$ ), мозжечке ( $P=0,0001$ ) и большеберцовой артерии ( $P=0,0002$ ). Аллель Т полиморфизма rs6088660 был ассоциирован с увеличением экспрессии гена *GSS*

большеберцовой артерии ( $P=2,3 \times 10^{-7}$ , данные GTEch портала) и крови ( $P=6,0 \times 10^{-7}$  данные базы eQTLGen).

Согласно данным проекта ENCODESNP rs6088660 расположен в области генома, которая вследствие химических модификацией (метилование, ацетилование) гистонов (гистоновые маркеры H3K4me2, H3K4me1, H3K4me3, H3K9ac и H3K27ac) способна влиять на экспрессию гена *GSS* в астроцитах головного мозга. Известно, что модификации гистонов H3K4me1, H3K4me2, H3K4me3 (метилование) H3K9ac и H3K27ac (ацетилование) связаны с увеличением промоторной активности генов [25, 26].

Биоинформатически анализ также позволил установить, что SNP rs6088660 охватывает область промотора гена *GSS*, активность которого выражена в тканях аорты и астроцитах согласно данным RegulatoryBuild (Ensembl). В отношении SNP rs6088660 также было предсказано, что наличие аллеля Т сопряжено с формированием участков связывания для комплекса транскрипционных факторов PITX1::HES7 и SRF согласно результатам анализа с помощью биоинформатического инструмента VariantEffectPredictor (Ensembl). Это является дополнительным

доказательством того, что аллель Т может быть связан с более выраженной, чем аллель С, транскрипционной активностью гена *GSS*. PITX1 и SRF представляют собой транскрипционные факторы, активирующие транскрипцию различных генов. В то же время транскрипционный фактор HES7 является репрессором, способным подавлять транскрипционную активность генов-мишеней.

**Заключение.** В ходе настоящего исследования впервые установлено, что полиморфные варианты гена глутатионсинтазы могут представлять собой значимые факторы риска развития ишемического инсульта. Однако выявленные нами ассоциации полиморфных вариантов rs1801310 и rs6088660 с риском развития болезни оказались пол-специфичными: данные SNPs ассоциировались с повышенным риском развития ИИ у мужчин и женщин, соответственно. Причины полового диморфизма могут быть связаны с различными факторами риска болезни у представителей разного пола. Подтверждением данного факта стал находка, демонстрирующая триггерное влияние курения на риск развития ИИ у женщин, являющихся носителями различных генотипов *GSS*. Несмотря на то, что исследованные полиморфизмы расположены в некодирующем участках гена, они характеризуются регуляторным потенциалом. Транскрипционная активность гена *GSS* может зависеть от исследованных аллельных вариантов в связи с тем, что они могут быть мишенями для регуляции посредством модификации гистонов, а также транскрипционных факторов, что проявляется изменениями экспрессии гена в различных тканях, в том числе тканях, имеющих патофизиологическое значение для развития ишемического инсульта. Несомненно, для подтверждения выявленных ассоциаций с риском развития ишемического инсульта, а также гипотез о механизмах регуляции генной экспрессии необходимы дальнейшие популяционные и экспериментальные исследования.

### Информация о финансировании

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 15-15-10010).*

### Financial support

*The study was supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 15-15-10010).*

### Конфликт интересов

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The author has no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology*. 2003;2(1):43-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00266-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00266-7)
2. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*. 2007;6(2):149-161. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70028-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70028-5)
3. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *International Journal of Stroke*. 2009;4(6):461-470. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
4. Ciancarelli I, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Evidence of redox unbalance in post-acute ischemic stroke patients. *Current Neurovascular Research*. 2012;9(2):85-90. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720212800410885>
5. Chehaibi K, Trabelsi I, Mahdouani K, et al. Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(11):2585-2593. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.042>
6. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
7. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(11):42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
8. Voetsch B, Jin RC, Bierl C, et al. Promoter polymorphisms in the plasma glutathione

peroxidase (GPx-3) gene: a novel risk factor for arterial ischemic stroke among young adults and children. *Stroke*. 2007;38(1):41-49. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000252027.53766.2b>

9. Türkanoglu A, Can Demirdögen B, Demirkaya S, et al. Association analysis of GSTT1, GSTM1 genotype polymorphisms and serum total GST activity with ischemic stroke risk. *Neurological Sciences*. 2010;31(6):727-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0330-5>

10. Polonikov A, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(3):511-513. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>

11. Lee BJ, Marchionni L, Andrews CE, et al. Analysis of differential gene expression mediated by clozapine in human postmortem brains. *Schizophrenia Research*. 2017;185:58-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.017>

12. Song J, Park J, Oh Y, et al. Glutathione suppresses cerebral infarct volume and cell death after ischemic injury: involvement of FOXO3 inactivation and Bcl2 expression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:426069. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/426069>

13. Kahl A, Stepanova A, Konrad C, et al. Critical Role of Flavin and Glutathione in Complex I-Mediated Bioenergetic Failure in Brain Ischemia/Reperfusion Injury. *Stroke*. 2018;49(5):1223-1231. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019687>

14. Вялых ЕК, Солодилова МА, Бушуева ОЮ, и др. Связь полиморфизма гена каталазы с повышенным риском развития церебрального инсульта у больных гипертонической болезнью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8-2):3-7.

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

16. Полоников АВ, Иванов ВП, Солодилова МА. Промоторный полиморфизм -1293G>C гена CYP2E1 увеличивает риск развития гипертонической болезни у мужчин, злоупотребляющих алкоголем. *Бюллетень экс-*

периментальной биологии и медицины. 2013;155(6):695-698.

17. Самгина ТА, Бушуева ОЮ, Иванов ВП, и др. Связь промоторного полиморфизма -308G>А гена фактора некроза опухоли с тяжестью течения острого панкреатита у русской популяции жителей Курской области. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;9(109):17-20.

18. Самгина ТА, Бушуева ОЮ, Назаренко ПМ, и др. Связь полиморфизма HindIII гена липопротеинлипазы с развитием острого небилиарного панкреатита: пилотное исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(1):92-95.

19. Быканова МА, Солодилова МА, Бочарова АВ, и др. Промоторный полиморфизм rs890293 гена эпоксигеназы CYP2J2 ассоциирован с повышенным риском развития гипертонической болезни у женщин. *Медицинская генетика*. 2017;16(3):37-40.

20. Самгина ТА, Канищев ЮВ, Григорьев СН, и др. Роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы 1 в развитии острого панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):20-25. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-20-25>.

21. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>

22. Konstantakopoulos N, Montgomery KG, Chamberlain N, et al. Changes in gene expressions elicited by physiological concentrations of genistein on human endometrial cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*. 2006;45(10):752-63. DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.20187>

23. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(4):287-298. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg1578>

24. Anthérieu S, Garat A, Beauval N, et al. Comparison of cellular and transcriptomic effects between electronic cigarette vapor and cigarette smoke in human bronchial epithelial cells. *Toxicology in Vitro*. 2017;45(3):417-425. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.12.015>

25. Creighton MP, Cheng AW, Welstead GG, et al. Histone H3K27ac separates active from poised enhancers and predicts developmental

state. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(50):21931-6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1016071107>

26. Karmodiya K, Krebs AR, Oulad-Abdelghani M, et al. H3K9 and H3K14 acetylation co-occur at many gene regulatory elements, while H3K14ac marks a subset of inactive inducible promoters in mouse embryonic stem cells. BMC Genomics. 2012;13:424. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-424>

### References

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. The Lancet Neurology. 2003;2(1):43-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00266-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00266-7)
2. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. The Lancet Neurology. 2007;6(2):149-161. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70028-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70028-5)
3. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. International Journal of Stroke. 2009;4(6):461-470. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
4. Ciancarelli I, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Evidence of redox unbalance in post-acute ischemic stroke patients. Current Neurovascular Research. 2012;9(2):85-90. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720212800410885>
5. Chehaibi K, Trabelsi I, Mahdouani K, et al. Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2016;25(11):2585-2593. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.042>
6. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biology. 2015;4:180-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
7. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. Current Atherosclerosis Reports. 2017;19(11):42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
8. Voetsch B, Jin RC, Bierl C, et al. Promoter polymorphisms in the plasma glutathione peroxidase (GPx-3) gene: a novel risk factor for arterial ischemic stroke among young adults and children. Stroke. 2007;38(1):41-49. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000252027.53766.2b>
9. Türkanoglu A, Can Demirdögen B, Demirkaya S, et al. Association analysis of GSTT1, GSTM1 genotype polymorphisms and serum total GST activity with ischemic stroke risk. Neurological Sciences. 2010;31(6):727-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0330-5>
10. Polonikov A, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. Journal of Molecular Neuroscience. 2012;47(3):511-513. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>
11. Lee BJ, Marchionni L, Andrews CE, et al. Analysis of differential gene expression mediated by clozapine in human postmortem brains. Schizophrenia Research. 2017;185:58-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.017>
12. Song J, Park J, Oh Y, et al. Glutathione suppresses cerebral infarct volume and cell death after ischemic injury: involvement of FOXO3 inactivation and Bcl2 expression. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015;2015:426069. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/426069>
13. Kahl A, Stepanova A, Konrad C, et al. Critical Role of Flavin and Glutathione in Complex I-Mediated Bioenergetic Failure in Brain Ischemia/Reperfusion Injury. Stroke. 2018;49(5):1223-1231. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019687>
14. Vialykh EK, Solodilova MA, Bushueva OYu, et al. The relationship of catalase gene polymorphism with an increased risk of cerebral stroke in patients with hypertension. Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakova. 2012;112(8-2):3-7. Russian.
15. Polonikov A, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. Journal of Molecular Neuroscience. 2012;47(3):511-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>
16. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA. The -1293G> C promoter polymorphism of the CYP2E1 gene increases the risk of hypertension in men who abuse alcohol. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(6):695-698. Russian.
17. Samgina TA, Bushueva OYu, Ivanov VP, et al. The relationship of the promoter poly-

morphism -308G> A of the tumor necrosis factor gene with the severity of acute pancreatitis in the Russian population of the Kursk region. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014;9(109):17-20. Russian.

18. Samgina TA, Bushueva OYu, Nazarenko PM, et al. The association of the HindIII polymorphism of the lipoprotein lipase gene with the development of acute nebiliary pancreatitis: a pilot study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(1):92-95. Russian.

19. Bykanova MA, Solodilova MA, Bocharova AV, et al. The promoter polymorphism rs890293 of the CYP2J2 epoxygenase gene is associated with an increased risk of hypertension in women. *Medicalgenetics*. 2017;16(3):37-40. Russian.

20. Samgina TA, Kanishchev YV, Grigor'Yev SN, et al. The role of polymorphism (rs1800566) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1 in development of acute pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):20-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-20-25>

21. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>

22. Konstantakopoulos N, Montgomery KG, Chamberlain N, et al. Changes in gene expressions elicited by physiological concentrations of genistein on human endometrial cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*. 2006;45(10):752-63. DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.20187>

23. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(4):287-298. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg1578>

24. Anthérieu S, Garat A, Beauval N, et al. Comparison of cellular and transcriptomic effects between electronic cigarette vapor and cigarette

smoke in human bronchial epithelial cells. *Toxicology in Vitro*. 2017;45(3):417-425. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.12.015>

25. Creyghton MP, Cheng AW, Welstead GG, et al. Histone H3K27ac separates active from poised enhancers and predicts developmental state. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(50):21931-6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1016071107>

26. Karmodiya K, Krebs AR, Oulad-Abdelghani M, et al. H3K9 and H3K14 acetylation co-occur at many gene regulatory elements, while H3K14ac marks a subset of inactive inducible promoters in mouse embryonic stem cells. *BMC Genomics*. 2012;13:424. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-424>

Статья поступила в редакцию 8 февраля 2020 г.

Поступила после доработки 17 мая 2020 г.

Принята к печати 2 августа 2020 г.

Received 8 February 2020

Revised 17 May 2020

Accepted 2 August 2020

#### Информация об авторе

**Юлия Александровна Бочарова**, врач-невролог отделения нейрохирургии, БМУ «Курская областная клиническая больница», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [y\\_u\\_l\\_i\\_a\\_03@mail.ru](mailto:y_u_l_i_a_03@mail.ru), ORCID: 0000-0003-0197-0255.

#### Information about the author

**Julia A. Bocharova**, neurologist at the Department of Neurosurgery, Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia, E-mail: [y\\_u\\_l\\_i\\_a\\_03@mail.ru](mailto:y_u_l_i_a_03@mail.ru), ORCID: 0000-0003-0197-0255.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5

УДК 575

# Распределение аллелей и гапблочная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

О.Н. Миняйло

Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация  
Автор для переписки: О.Н. Миняйло (oksnav2012@yandex.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Одной из важных задач является изучение молекулярно-генетических основ язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Данная патология достаточно широко распространена среди населения и имеет важное медико-социальное значение. **Цель исследования:** Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ ассоциаций аллелей полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ и гаплотипов полиморфных локусов гена матриксной металлопротеиназы 9 с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. **Материалы и методы:** Для данного исследования была сформирована выборка из 513 человек, среди которых 275 больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка ( $n=121$ ) и двенадцатиперстной кишки ( $n=79$ ) и 313 индивидуумов контрольной группы. Методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (метод дискриминации аллелей) проведено генотипирование десяти полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ: rs1799750 *MMP1*, rs243865 *MMP2*, rs679620 *MMP3*, rs1940475 *MMP8*, rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889, rs17577 гена *MMP9*. Анализ ассоциаций аллелей и гаплотипов с язвенной болезнью проводился методом логистической регрессии. Построение гапблоков осуществлялось в программе Haploview v.4.2 с использованием алгоритмов «Confidence intervals» и «Solid Spine». **Результаты:** С развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка ассоциированы полиморфные локусы rs3918242 ( $OR=0,59$ ,  $p_{perm}=0,034$ ), rs17577 гена *MMP9* ( $OR=0,54$ ,  $p_{perm}=0,025$ ) и гаплотип TC полиморфных локусов rs3918242-rs3918249 ( $OR=0,56$ ,  $p_{perm}=0,032$ ) гена *MMP9*. С возникновением *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки связан полиморфизм rs679620 гена *MMP3* ( $OR=0,69$ ,  $p_{perm}=0,041$ ). Структура гапблоков шести полиморфных локусов гена *MMP9* у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сравнении с контрольной группой отличается. **Заключение:** Полиморфные локусы гена

*MMP9* вовлечены в развитие *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка, а полиморфизм гена *MMP-3* связан с возникновением *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ассоциации; *MMP*; полиморфизм; *H.pylori*

**Для цитирования:** Миняйло ОН. Распределение аллелей и гапоблочная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):488-502. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5

# Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer

Oksana N. Minyaylo 

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

Corresponding author: Oksana N. Minyaylo (oksanav2012@yandex.ru)

## Abstract

**Background:** One of the important tasks is to study the molecular genetic basis of gastric and duodenal ulcer. This pathology is quite widespread among the population and has an important medical and social significance. **The aim of the study:** A comparative analysis of the associations of alleles of polymorphism of matrix metalloproteinases genes and haplotypes of polymorphic loci of the gene matrix metalloproteinase 9 with the development of *H.pylori*-negative gastric and duodenal ulcer. **Materials and methods:** For this study, a sample of 513 people was formed, including 275 patients with *H.pylori*-negative gastric ulcer (n=121) and duodenal ulcer (n=79), and 313 individuals of the control group. Genotyping of ten polymorphic loci of matrix metalloproteinases genes was carried out by the method of polymerase chain reaction of DNA synthesis (method of allele discrimination): rs1799750 *MMP1*, rs243865 *MMP2*, rs679620 *MMP3*, rs1940475 *MMP8*, rs391888242, rs39572689, rs171750. The analysis of associations of alleles and haplotypes with peptic ulcer disease was carried out using the logistic regression method. Haploblocks were built in the Haploview v.4.2 program using the Confidence intervals and Solid Spine algorithms. **Results:** The development of *H.pylori*-negative gastric ulcer was associated with polymorphic loci rs3918242 (OR=0.59,  $p_{perm}=0.034$ ), rs17577 of the *MMP9* gene (OR=0.54,  $p_{perm}=0.025$ ) and the TC haplotype of polymorphic loci rs3918242-rs3918249 (OR=0.56,  $p_{perm}=0.032$ ) of the *MMP9* gene. The occurrence of *H.pylori*-negative duodenal ulcer disease is associated with the rs679620 polymorphism of the *MMP3* gene (OR=0.69,  $p_{perm}=0.041$ ). The structure of haploblocks of six polymorphic loci of the *MMP9* gene in patients with *H.pylori*-negative gastric and duodenal ulcer differs in comparison with the control group. **Con-**

**Conclusion:** The polymorphic loci of the *MMP9* gene are involved in the development of *H.pylori*-negative gastric ulcer, and the polymorphism of the *MMP-3* gene is associated with the occurrence of *H.pylori*-negative duodenal ulcer.

**Keywords:** gastric ulcer and duodenal ulcer; associations; *MMP*; polymorphism; *H.pylori*

**For citation:** Minyaylo ON. Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):488-502. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5

**Введение.** Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Распространенность язвенной болезни в общей популяции составляет 5-10% [2, 3]. Согласно официальным статистическим данным Росстата заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (впервые установленный диагноз) среди населения России в настоящее время (2018 г) составляет 71,9 на 100 000 населения при имеющейся тенденции ее снижения в последние годы [4].

Известными факторами риска развития ЯБ являются бактерии *H.Pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, психоэмоциональные стрессы, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нарушение режима питания, употребление в пищу пряных продуктов, наследственные факторы и др. [2, 5-10]. Одними из «главных» факторов риска возникновения ЯБ считаются микроорганизмы *H.pylori* и чрезмерное использование нестероидных противовоспалительных препаратов [1, 9].

*H.pylori*-негативная, НПВП-негативная и аспирин-негативная язвенная болезнь, которая классифицируется как идиопатическая язва, регистрируется примерно в 20% случаев [11]. Она обусловлена дисбалансом между факторами, способствующими целостности слизистой оболочки, и факторами агрессии, повреждающими слизистую оболочку, но патогенети-

ческие механизмы, лежащие в основе развития идиопатической язвенной болезни, до сих пор неизвестны [12]. Среди факторов, вовлеченных в процессы воспаления и ранозаживления при развитии ЯБ важное значение имеют матриксные металлопротеиназы, определяющие деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса [13].

**Цель исследования.** Сравнительный анализ ассоциаций аллелей полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ и гаплотипов полиморфных локусов гена матриксной металлопротеиназы 9 с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**Материалы и методы исследования.** Для данного исследования была сформирована выборка из 513 человек, среди которых 275 больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка (n=121) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (n=79) и 313 индивидуумов контрольной группы. В выборку для исследования включались индивидуумы русского этноса, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье РФ, не состоящие в родстве между собой. Пациенты включались в исследование только после установления диагноза, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования [1]. Диагностика язвенной болезни проводилась на базе отделения гастроэнтерологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Всем пациентам было выполнено эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки (гастроуденоскопия) с последующей биопсией. Для выявления *H.pylori* проводилось

морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки. В выборку для исследования включались только пациенты с *H.pylori*-негативной язвенной болезнью. В контрольную группу включались индивидуумы без клинических и эндоскопических признаков язвенной болезни, сопоставимые с больными по возрасту и полу. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета с информированного согласия всех обследуемых индивидуумов.

Для молекулярно-генетического исследования в соответствии с критериями, представленными в работе [14], были отобраны десять полиморфных локусов генов матричных металлопротеиназ: rs1799750 *MMP1*, rs243865 *MMP2*, rs679620 *MMP3*, rs1940475 *MMP8*, rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889, rs17577 гена *MMP9*. Генотипирование образцов ДНК проводилось с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) методом Tag-Man зондов (использовались наборы, разработанные ООО «Тест-Ген» (Ульяновск)). Геномная ДНК выделялась из периферической крови фенольно-хлороформным методом.

При анализе ассоциации использовалось программное обеспечение plink 1.06 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~epurcell/plink>). Методом логистической регрессии изучены ассоциации аллелей и гаплотипов изучаемых полиморфизмов с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Характер ассоциаций оценивался на основе показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95%CI) [15]. Построение гаплоглобков осуществлялось в программе Haploview v.4.2 с использованием алгоритмов «Confidenceintervals» и «SolidSpine» с заданным порогом  $D' > 0,8$  (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>).

В работе изучена связь полиморфизмов с несинонимическими заменами: предиктивный потенциал несинонимических

замен изучался с использованием программ SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) и PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>). Ассоциации полиморфных локусов с транскрипционной активностью генов исследовались с использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (<http://www.gtexportal.org/>) (методика анализа представлены в работе [16]).

**Результаты и их обсуждение.** При анализе наблюдаемого распределения генотипов по исследуемым 10 SNPs генов *MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP8*, *MMP9* в контрольной группе и в изучаемых группах больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки установлено его соответствие теоретически ожидаемому распределению при равновесии HWE ( $p > 0,05$ ). Распространенность минорных аллелей по рассматриваемым 10 SNPs в исследуемых группах больных и контроля превышала 10%.

Выявлены особенности ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (таблица 1). С формированием ЯБЖ ассоциированы полиморфизмы rs3918242 и rs17577 гена *MMP9*, тогда как с возникновением ЯБ ДПК связан полиморфизм rs679620 гена *MMP3*. Согласно полученных нами данных, протективное значение для развития ЯБ Ж имеют аллель Т rs3918242 (OR=0,588, 95%CI 0,372-0,929,  $p=0,022$ ,  $p_{perm}=0,034$ ), и аллель А rs17577 гена *MMP9* (OR=0,542, 95%CI 0,341-0,861,  $p=0,009$ ,  $p_{perm}=0,025$ ), а с низким риском формирования ЯБ ДПК связан аллель Т rs679620 гена *MMP3* (OR=0,692, 95%CI 0,485-0,987,  $p=0,041$ ,  $p_{perm}=0,041$ ). Соответственно, частые аллели вышеуказанных полиморфных локусов будут иметь «рисковое» значение для развития язвенной болезни желудка (аллель С rs3918242 и аллель G rs17577 гена *MMP9*) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (аллель С rs679620 гена *MMP3*).

Таблица 1

**Ассоциации полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (аллельная модель)**

Table 1

**Associations of matrix metalloproteinase genes polymorphism with the development of *H. pylori*-negative gastric and duodenal ulcer (allelic model)**

Локус	Минорный аллель	Частота минорного аллеля, %		OR (95% CI)	P
		Больные	Контроль		
<b>язвенная болезнь желудка</b>					
rs1940475	T	48,75	49,04	0,988 (0,734-1,331)	0,939
rs1799750	2G	44,83	47,21	0,908 (0,670-1,231)	0,535
rs679620	T	50,83	49,20	1,068 (0,793-1,438)	0,666
rs243865	T	26,07	25,40	1,035 (0,734-1,460)	0,843
<b>rs3918242</b>	<b>T</b>	<b>10,92</b>	<b>17,26</b>	<b>0,588 (0,372-0,929)</b>	<b>0,022</b>
rs3918249	C	35,29	37,78	0,898 (0,658-1,226)	0,499
rs17576	G	33,88	36,22	0,902 (0,660-1,233)	0,520
rs3787268	A	19,17	20,11	0,943 (0,647-1,374)	0,759
rs2250889	G	11,57	12,18	0,944 (0,595-1,498)	0,806
<b>rs17577</b>	<b>A</b>	<b>10,50</b>	<b>17,81</b>	<b>0,542 (0,341-0,861)</b>	<b>0,009</b>
<b>язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки</b>					
rs1940475	T	48,10	49,04	0,963 (0,679-1,366)	0,833
rs1799750	2G	44,87	47,21	0,910 (0,639-1,296)	0,601
<b>rs679620</b>	<b>T</b>	<b>41,67</b>	<b>50,80</b>	<b>0,692 (0,485-0,987)</b>	<b>0,041</b>
rs243865	T	22,78	25,40	0,866 (0,573-1,310)	0,496
rs3918242	T	15,38	17,26	0,872 (0,538-1,412)	0,577
rs3918249	C	33,33	37,78	0,823 (0,569-1,192)	0,303
rs17576	G	36,71	36,22	1,021 (0,711-1,467)	0,909
rs3787268	A	20,78	20,10	1,043 (0,674-1,613)	0,850
rs2250889	G	10,26	12,18	0,824 (0,466-1,459)	0,507
rs17577	A	15,79	17,81	0,865 (0,534-1,402)	0,556

Примечание: OR – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал отношения шансов, p – уровень значимости.

Note: OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval of the odds ratio, p – significance level.

Анализ структуры гаплоблоков изученных шести полиморфных локусов гена *MMP9*, расположенных на 20 хромосоме (rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889 и rs17577), показал различия в структуре гаплоблоков как между рассматриваемыми группами больных ЯБ Ж (рисунок 1 А1 и А2) и ЯБ ДПК (рисунок 1 Б1 и Б2), так и между этими группами больных и контрольной группой (рисунок 1 С1 и С2). Так, в контрольной группе с использованием алгоритма «Confidenceintervals».

Выявлен один гаплоблок, включающий два полиморфизма – rs3918242

и rs3918249 ( $r^2=0,34$ ,  $D'=1,00$ ) (рисунок 1 С1), а с использованием алгоритма «SolidSpine» установлено два гаплоблока, состоящие из трех SNPs (rs3918242, rs3918249 и rs17576;  $r^2=0,31-0,77$ ,  $D'=0,91-1,00$ ) и двух SNPs (rs3787268, rs2250889;  $r^2=0,01$ ,  $D'=0,61$ ) соответственно (рисунок 1 С2). В группе больных язвенной болезнью желудка на основе алгоритма «Confidenceintervals» определен один гаплоблок, в состав которого входят три полиморфизма – rs3918249, rs17576 и rs3787268 ( $r^2=0,41-0,85$ ,  $D'=0,94-0,96$ ) (рисунок 1 А1); при использовании алгоритма «SolidSpine» выявлено два гаплоблока, первый из которых

включает два SNPs (rs3918242 и rs3918249;  $r^2=0,18$ ,  $D'=0,85$ ), второй – три SNPs (rs17576, rs3787268 и rs2250889;  $r^2=0,01-0,43$ ,  $D'=0,41-0,96$ ) соответственно (рисунок 1 А2). Среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки как на основе алгоритма «Confidenceintervals» так и на основе алгоритма «SolidSpine» зарегистрирован один гапоблок, но включающий разное количество полиморфизмов: 3 полиморфных локуса – rs3918249, rs17576, rs3787268 ( $r^2=0,43-0,89$ ,  $D'=0,93-1,00$ ) (по данным алгоритма «Confidenceintervals») (рисунок 1 Б1) и 5 полиморфных локусов – rs3918242, rs3918249, rs17576, rs3787268, rs2250889 ( $r^2=0,02-0,89$ ,  $D'=0,65-1,00$ ) (по данным алгоритма «SolidSpine») (рисунок 1 Б2).

На следующем этапе работы были изучены ассоциации гаплотипов гена *MMP9* с развитием ЯБ Ж и ЯБ ДПК в рамках выявленных ранее различных гапоблоков (рисунок 1). Результаты этого исследования представлены в таблицах 2 и 3. Установлены ассоциации гаплотипа TC полиморфных локусов rs3918242-rs3918249 ( $p=0,012$ ,  $p_{perm}=0,032$ ) гена *MMP9* с формированием язвенной болезни желудка (таблица 2). Частота этого гаплотипа в контрольной группе в 1,67 превышает аналогичные показатели больных ЯБ Ж. Данный гаплотип имеет протективное значение для развития ЯБ Ж ( $OR=0,56$ ). Ассоциации гаплотипа TCG полиморфных локусов rs3918242-rs3918249-rs17576 гена *MMP9* с возникновением язвенной болезни желудка после проведения пермутационного теста оказались статистически не значимыми ( $OR=0,55$ ,  $p=0,020$ ,  $p_{perm}=0,061$ ) (таблица 2). В работе не выявлено ассоциаций гаплотипов рассматриваемых гапоблоков гена *MMP9* с развитием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (таблица 3).

В рамках данного исследования мы оценили биологические механизмы, лежащие в основе выявленных ассоциаций rs3918242, rs17577 и гаплотип TC полиморфных локусов rs3918242-rs3918249 гена *MMP9* с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и полиморфизм rs679620 гена *MMP3* с формированием *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки связан.

Установлено, что полиморфизм rs679620 является несинонимическим и обуславливает замену аминокислот Lys45Glu в полипептиде MMP3. Согласно базы данных SIFT предикторный потенциал этой аминокислотной замены маркируется как «TOLERATED» (SIFT коэффициент равен 1). Материалы базы данных PolyPhen-2 свидетельствуют о «BENIGN» предикторном классе данной аминокислотной замены (PolyPhen-2 коэффициент составляет 0 при чувствительности 1 и специфичности 0). Так же выявлено, что несинонимическим является и полиморфный локус rs17577 – он детерминирует аминокислотную замену Arg668Gln в белке MMP9. Согласно оценкам предикторного потенциала, представленным в базе SIFT, полиморфизм rs17577 является «TOLERATED» (SIFT коэффициент = 0,647), а материалы базы данных PolyPhen-2 указывают на предикторный класс «BENIGN» этого полиморфизма (PolyPhen-2 коэффициент составляет 0,01 при чувствительности 0,96 и специфичности 0,77).

Полученные нами данные свидетельствуют о важном eQTL значении полиморфизма rs679620 гена *MMP3*. Согласно базы данных GTExportal аллель C rs679620, связанный с высоким риском формирования ЯБ ДПК ( $OR=0,692$  для аллеля T rs679620), ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии генов *MMP1* ( $\beta=0,30-0,31$ ,  $p \leq 2,3 \cdot 10^{-5}$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ ) и *WTAPP1* ( $\beta=0,28$ ,  $p=4,5 \cdot 10^{-9}$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ ) в различных органах и тканях и в том числе гена *MMP1* в щитовидной железе и культуре клеток фибробластов (рисунок 2 А и Б соответственно). Ассоциированы с уровнем экспрессии различных генов и полиморфные локусы rs3918242 (*PLTP*, *SLC12A5*, *SNX21*) ( $p_{FDR} \leq 0,05$ ), rs17577 (*SLC12A5*, *SNX21*, *SYS1*, *RPL13P2*, *DNTTIP1*, *MMP9*, *RP11-465L10.10*) ( $p_{FDR} \leq 0,05$ ) и rs3918249 (*CD40*, *NEURL2*, *PCIF1*, *PLTP*, *RP3-337O18.9*, *SLC12A5*, *SNX21*, *SPATA25*, *ZNF335*, *ZSWIM1*) ( $p_{FDR} \leq 0,05$ ) гена *MMP9*. Следует отметить, что данные полиморфизмы связаны с транскрипционной активностью генов и в органах пищеварительной системы (пищевод, тонкий кишечник) (рисунок 3).

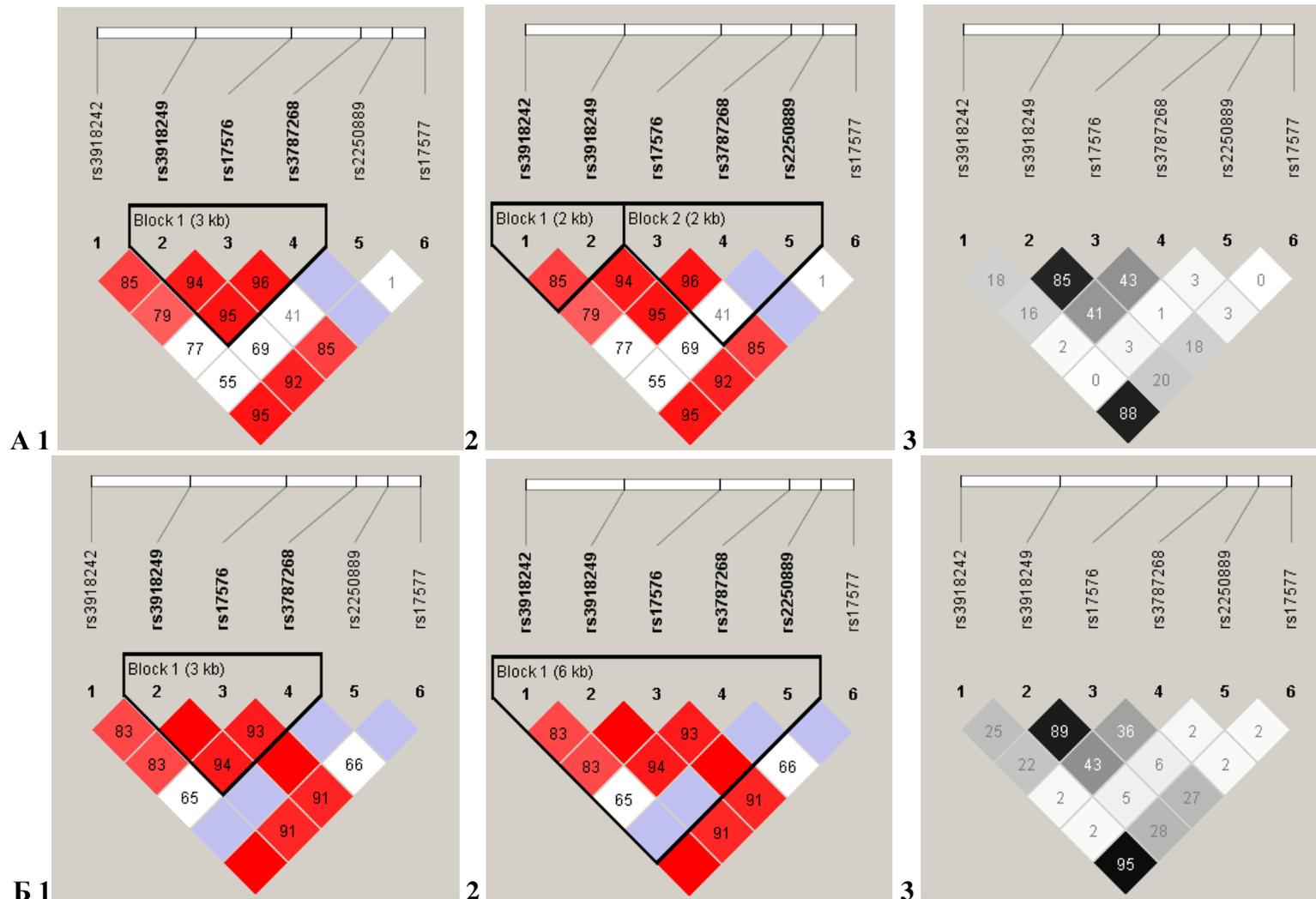


Рис. 1 (начало). Структура неравновесия по сцеплению между полиморфизмами гена *MMP9* среди пациентов с *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка (А) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Б), и в контрольной группе (С).

Beginning of Fig. 1. The structure of linkage disequilibrium between the *MMP9* gene polymorphisms in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer (A) and duodenal ulcer (B), and in the control group (C)

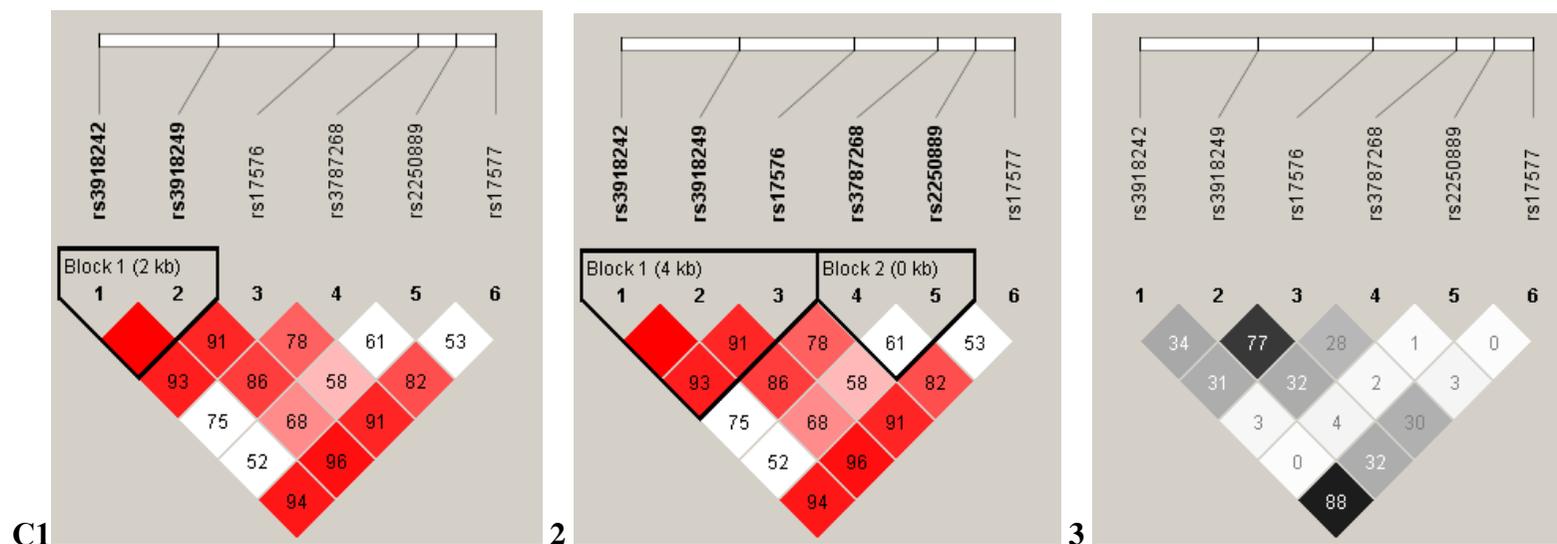


Рис. 1 (окончание). Структура неравновесия по сцеплению между полиморфизмами гена *MMP9* среди пациентов с *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка (А) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Б), и в контрольной группе (С).

End of Fig. 1. The structure of linkage disequilibrium between the *MMP9* gene polymorphisms among patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer (A) and duodenal ulcer (B), and in the control group (C)

Примечание: на рисунках А1 и А2, Б1 и Б2, С1 и С2 в ячейках указаны значения коэффициента сцепления  $D'$  по Левонтину (при  $D' = 1$  ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ( $D' = 1$ ;  $LOD > 2$ ); розовый – значительное сцепление ( $D' < 1$ ;  $LOD > 2$ ); белый – слабое сцепление ( $D' < 1$ ;  $LOD < 2$ ). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки: на рисунках А1, Б1 и С1 гапоблоки получены с использованием алгоритма «Confidence intervals», на рисунках А2, Б2 и С2 гапоблоки получены с использованием алгоритма «SolidSpine». На рисунках А3, Б3, С3 в ячейках приведены значения коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона.

Note: in Figures A1 and A2, B1 and B2, C1 and C2, the cells indicate the values of the adhesion coefficient  $D'$  according to Levontin (when  $D' = 1$ , the cell is empty). The color of the cell reflects the strength of cohesion between polymorphisms: red – strong cohesion ( $D' = 1$ ;  $LOD > 2$ ); pink – significant adhesion ( $D' < 1$ ;  $LOD > 2$ ); white – weak adhesion ( $D' < 1$ ;  $LOD < 2$ ). Black lines mark haplotype blocks: in Figures A1, B1 and C1, haploblocks were obtained using the “Confidence intervals” algorithm, in Figures A2, B2 and C2, haploblocks were obtained using the “Solid Spine” algorithm. Figures A3, B3, C3 in the cells show the values of the Pearson correlation coefficient  $r^2$ .

Таблица 2

**Распределение частот гаплотипов полиморфных локусов гена *MMP9* по гапблокам, выявленным у больных язвенной болезнью желудка и в контрольной группе**

Table 2

**Distribution of haplotype frequencies of polymorphic loci of the *MMP9* gene by haploblocks identified in patients with gastric ulcer and in the control group**

Гапблок	Локусы	Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	P
			больные (n=119)	контроль (n=347)		
H1	rs3918242 rs3918249	TC	<b>0,1034</b>	<b>0,1731</b>	<b>0,56</b>	<b>0,012</b>
	rs3918242 rs3918249	CC	0,2457	0,2039	1,25	0,186
	rs3918242 rs3918249	CT	0,6509	0,6230	1,09	0,453
H2	rs3787268 rs2250889	GG	0,1125	0,1146	0,96	0,932
	rs3787268 rs2250889	AC	0,1879	0,1915	0,95	0,903
	rs3787268 rs2250889	GC	0,6996	0,6940	1,08	0,871
H3	rs3918242 rs3918249 rs17576	TCG	0,0994	0,1611	0,55	0,020
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCG	0,2297	0,1813	1,36	0,107
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTG	0,0125	0,0193	0,62	0,494
	rs3918242 rs3918249 rs17576	TCA	0,0058	0,0123	0,35	0,406
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCA	0,0155	0,0231	0,62	0,487
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTA	0,6370	0,6029	1,12	0,357
H4	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGA	0,1908	0,1754	1,12	0,597
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAA	0,0013	0,0142	0,01	0,096
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGG	0,1366	0,1720	0,79	0,205
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TGG	0,0110	0,0156	0,68	0,610
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAG	0,0120	0,0216	0,93	0,883
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TAG	0,6403	0,6012	1,02	0,290
H5	rs17576 rs3787268 rs2250889	GGG	0,0139	0,0104	1,57	0,654
	rs17576 rs3787268 rs2250889	AGG	0,0976	0,1028	0,93	0,818
	rs17576 rs3787268 rs2250889	GAC	0,1873	0,1736	1,01	0,637
	rs17576 rs3787268 rs2250889	AAC	0,0031	0,0205	0,02	0,066
	rs17576 rs3787268 rs2250889	GGC	0,1345	0,1746	0,76	0,152
	rs17576 rs3787268 rs2250889	AGC	0,5636	0,5181	1,23	0,231

Примечание: OR – отношение шансов; P – уровень значимости, жирным выделены достоверные различия после проведения 1000 пермутаций.

Note: OR – odds ratio; P – level of significance, significant differences after 1000 permutations are marked in bold.

Таблица 3

**Распределение частот гаплотипов полиморфных локусов гена *MMP9* по гапблокам, выявленным у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и в контрольной группе**

Table 3

**Distribution of haplotype frequencies of polymorphic loci of the *MMP9* gene by haploblocks identified in patients with duodenal ulcer and in the control group**

Гапоблок	Локусы	Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	P
			больные (n=78)	контроль (n=347)		
H1	rs3918242 rs3918249	TC	0,1382	0,1731	0,84	0,299
	rs3918242 rs3918249	CC	0,1974	0,2039	0,98	0,857
	rs3918242 rs3918249	CT	0,6645	0,6230	1,06	0,342
H2	rs3787268 rs2250889	GG	0,1032	0,1148	0,92	0,684
	rs3787268 rs2250889	AC	0,2087	0,1917	1,15	0,637
	rs3787268 rs2250889	GC	0,6881	0,6934	0,96	0,898
H3	rs3918242 rs3918249 rs17576	TCG	0,1440	0,1636	0,96	0,549
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCG	0,2015	0,1829	1,21	0,593
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTG	0,0263	0,0195	1,56	0,597
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CCA	0	0,0239	0,32	0,051
	rs3918242 rs3918249 rs17576	CTA	0,6282	0,6101	1,15	0,678
H4	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGA	0,1954	0,1733	1,19	0,518
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAA	0	0,0160	0,85	0,110
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CGG	0,1485	0,1742	0,97	0,442
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TGG	0,0258	0,0158	1,84	0,401
	rs3918249 rs17576 rs3787268	CAG	0	0,0197	0,30	0,076
	rs3918249 rs17576 rs3787268	TAG	0,6304	0,6009	1,18	0,499
H6	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTAGG	0,1014	0,1072	0,97	0,833
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CCGAC	0,1911	0,1565	1,32	0,298
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CCAAC	0	0,0178	0,01	0,094
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTAAC	0,0069	0,0109	0,39	0,658
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	TCGGC	0,1459	0,1507	0,94	0,882
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CCGGC	0,0040	0,0235	0,21	0,118
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTGGC	0,0287	0,0158	2,11	0,284
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	TCAGC	0	0,0129	0	0,153
	rs3918242 rs3918249 rs17576 rs3787268 rs2250889	CTAGC	0,5218	0,5047	0,96	0,703

Примечание: OR – отношение шансов; P – уровень значимости.

Note: OR – odds ratio; P – level of significance.

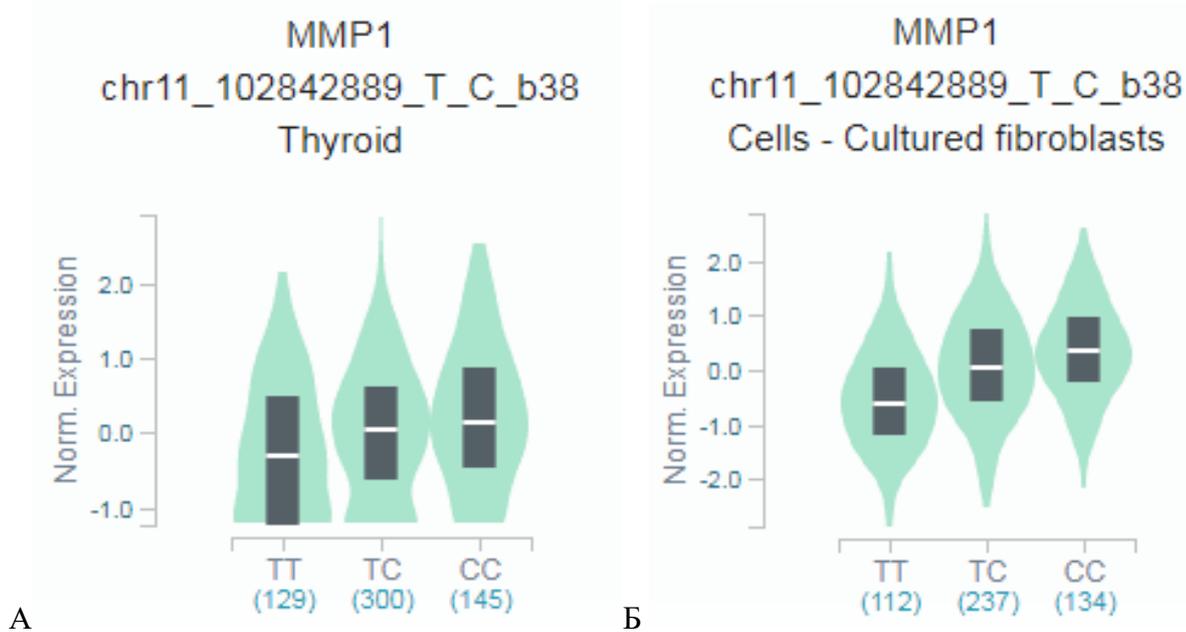


Рис. 2. Ассоциации полиморфизма rs679620 гена *MMP3* с уровнем экспрессии гена *MMP1* в щитовидной железе (А) и культуре клеток фибробластов (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)  
Fig. 2. Associations of the rs679620 polymorphism of the *MMP3* gene with the expression level of the *MMP1* gene in the thyroid gland (A) and fibroblast cell culture (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)

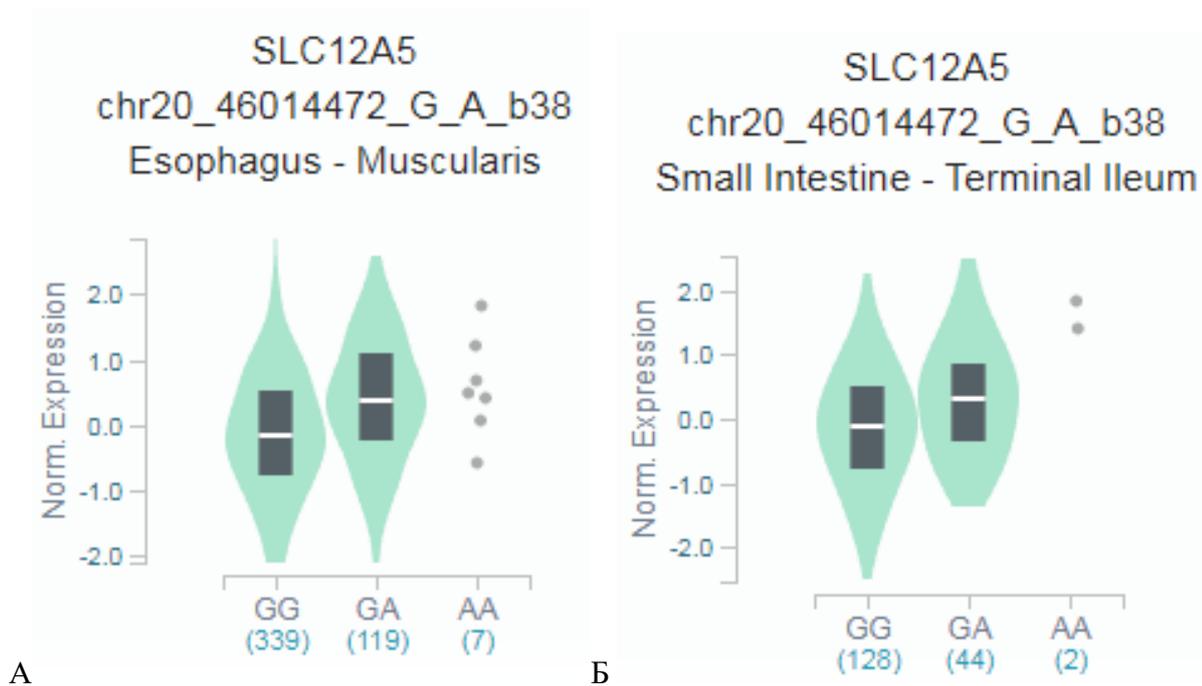


Рис.3. Связь полиморфизма rs17577 гена *MMP9* с транскрипцией гена *MMP1* в пищеводе (А) и тонком кишечнике (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)  
Fig. 3. Relationship of the rs17577 polymorphism of the *MMP9* gene with transcription of the *MMP1* gene in the esophagus (A) and small intestine (Б) (<http://www.gtexportal.org/>)

Таким образом, можно заключить, что согласно полученных нами данных, медико-биологической основой ассоциаций полиморфных локусов rs3918242, rs17577 и rs3918249 гена *MMP9* с развитием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка и полиморфизма rs679620 гена *MMP3* с формированием *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки может быть их связь с аминокислотными заменами в кодируемых полипептидах *MMP3* (rs679620) и *MMP9* (rs17577) и влияние этих полиморфизмов на уровень экспрессии различных генов в разных органах и тканях (все четыре «значимых» для формирования язвенной болезни полиморфных локуса ассоциированы с транскрипционной активностью генов).

Следует отметить, что согласно базы данных HaploReg v4.1 на расстоянии 22kb от полиморфного локуса rs679620 гена *MMP3* расположен полиморфизм rs11225434, который сильно сцеплен с ним ( $r^2=0,90$ ,  $D'=0,97$ ). В полно-геномном исследовании (GWAS) Cheng Y.C. et al. [17] установлены ассоциации полиморфизма rs11225434 с уровнем экспрессии гена *MMP1* ( $p=2,07 \times 10^{-19}$ ). Так же в данной работе было показано, что rs11225434 находится в неравновесии по сцеплению ( $r^2=0,34$ ,  $D'=1,00$ ) с полиморфным локусом rs495366, который согласно результатам проведенного исследования определяет 17,5% изменчивости уровня *MMP1* в организме.

Материалы настоящей работы, демонстрирующие связь полиморфизма rs679620 гена *MMP3* с риском развития *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки согласуются с результатами работы Yeh Y.C. et al. [18]. В этом исследовании делается вывод о том, что полиморфизм rs679620 гена *MMP3*, но не *dupA*-статус *H.pylori*, может коррелировать с восприимчивостью к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после инфицирования *H.pylori* у тайваньских женщин. При этом среди *H.pylori* инфицированных женщин Тайваня (как и в евро-

пейской популяции Центрального Черноземья России) фактором риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является генотип CC ( $OR=2,4$ ) по сравнению с генотипом TT.

Следует отметить, что результаты данного исследования, указывающие на вовлеченность полиморфизма rs679620 гена *MMP3* в формирование *H.pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, но не в развитие язвенной болезни желудка отличаются от данных работы Tomita M., et al. [19] в которой показана значимая роль *MMP3* в развитии язвенной болезни желудка. Авторы установили, что уровень *MMP3* у пациентов с язвенной болезнью желудка был достоверно выше в месте локализации язвы, чем в антральном отделе, и имел достоверную положительную корреляционную связь с TIMP1, IL1 $\beta$ , IL6 и IL8.

Полученные нами результаты о связи полиморфизма матриксной металлопротеиназы 9 (rs3918242, rs17577 и rs3918249) с формированием *H.pylori*-негативной язвенной болезни желудка согласуются с результатами работы Li S.L. et al. [20], в которой показана важная роль матриксной металлопротеиназы 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP1) при язвенной болезни желудка и хроническом поверхностном гастрите (ХПГ). В данном исследовании на выборках из 63 пациентов с ЯБ Ж и 25 пациентов с ХПГ авторы установили, что уровни *MMP9* и TIMP1 в месте локализации язвенного дефекта или в антральном отделе желудка были достоверно выше у пациентов с ЯБ Ж, чем у пациентов с ХПГ. Уровень *MMP9* в месте язвы был достоверно выше, чем в антральном отделе у больных ЯБ Ж, и положительно коррелировал с уровнем с TIMP1. Содержание *MMP9* было значительно выше у *H.pylori*-позитивных, чем у *H.pylori*-негативных пациентов с ЯБ Ж и ХПГ. Авторы делают вывод о том, что *MMP9* может выполнять важную функцию при формировании и рецидивировании язвенной болезни желудка. Значимую динамику уровня *MMP9* в слизистой оболочке же-

лудка при лечении инфекции *H. pylori* выявили в работе Kubben F.J., et al. [21]. Авторы на выборке из 58 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, получавшим комбинированную терапию, установили снижение уровня *MMP9* при успешной эрадикации *H. pylori*, как в антральном отделе, так и в слизистой оболочке тела желудка, по сравнению с таковой до лечения, независимо от применяемой схемы терапии.

**Заключение.** С развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни желудка ассоциированы полиморфные локусы rs3918242 (OR=0,59), rs17577 гена *MMP9* (OR=0,54) и гаплотип TC rs3918242-rs3918249 гена *MMP9* (OR=0,56), а с возникновением *H. pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки связан полиморфизм rs679620 гена *MMP3* (OR=0,69).

#### 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. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Царьков ПВ, и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49-70. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
2. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. The Lancet. 2017;390(10094):613-624.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)

3. Milivojevic V, Milosavljevic T. Burden of Gastrointestinal Diseases from the Global Perspective. Current Treatment Options in Oncology. 2020;18:148-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00277-z>

4. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М; 2019.

5. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. Missouri Medicine. 2018;115(3):219-224.

6. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(3):498-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052>

7. De DD, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. World Journal of Gastroenterology. 2015;21(10):2883-95. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>

8. Burkitt MD, Carrie A. Duckworth, Jonathan M. Williams, and D. Mark Pritchard Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo model. DMM Disease Models and Mechanisms. 2017;10(2):89-104. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.027649>

9. Kuna L, Jakob J, Smolic R, et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(2):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>

10. Шаймарданова ЭХ, Нургалиева АХ, Хидиятова ИМ, и др. Роль аллельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни. Генетика. 2016;52(3):364.

11. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2013;38:946-954. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12465>

12. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. The Lancet. 2015;386(10000):1288-1298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)

13. Saarialho-Kere UK, Vaalamo M, Puolakkainen P, et al. Enhanced expression of matri-

lysin, collagenase, and stromelysin-1 in gastrointestinal ulcers. *American Journal of Pathology*. 1996;148(2):519-26.

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

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

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

17. Cheng YC, Kao WH, Mitchell BD, et al. Genome-wide association scan identifies variants near Matrix Metalloproteinase (MMP) genes on chromosome 11q21-22 strongly associated with serum MMP-1 levels. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(4):329-37. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.834986>

18. Yeh YC, Cheng HC, Chang WL, et al. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphisms but not dupA-H. pylori correlate to duodenal ulcers in H. pylori-infected females. *BMC Microbiology*. 2010;10:218. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-218>

19. Tomita M, Ando T, Minami M, et al. Potential role for matrix metalloproteinase-3 in gastric ulcer healing. *Digestion*. 2009;79(1):23-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000203637>

20. Li SL, Zhao JR, Ren XY, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(28):4590-5. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i28.4590>

21. Kubben FJ, Sier CF, Schram MT, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. *Helicobacter*. 2007;12(5):498-504. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00527.x>

## References

1. Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gas-

troenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>

2. Lanan A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-624. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)

3. Milivojevic V, Milosavljevic T. Burden of Gastrointestinal Diseases from the Global Perspective. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020;18:148-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00277-z>

4. Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection / Rosstat. M; 2019. Russian.

5. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Missouri Medicine*. 2018;115(3):219-224.

6. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3):498-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052>

7. De DD, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(10):2883-95. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>

8. Burkitt MD, Carrie A. Duckworth, Jonathan M. Williams, and D. Mark Pritchard Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo model. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2017;10(2):89-104. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.027649>

9. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>

10. Shaymardanova EK, Nurgalieva AK, Khidiyatova IM, et al. Role of Allelic Genes of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in the Peptic Ulcer Disease Development. *Genetika*. 2016;52(3):364-75. Russian.

11. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. *Alimentary Pharmacology and Therapeu-*

tics. 2013;38:946-954. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/apt.12465>

12.Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. *The Lancet*. 2015;386(10000):1288-1298. DOI:  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)

13.Saarialho-Kere UK, Vaalamo M, Puolakkainen P, et al. Enhanced expression of matrix metalloproteinase-1 in gastrointestinal ulcers. *American Journal of Pathology*. 1996;148(2):519-26.

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

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

16.Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(2):98-104. Russian. DOI:  
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

17.Cheng YC, Kao WH, Mitchell BD, et al. Genome-wide association scan identifies variants near Matrix Metalloproteinase (MMP) genes on chromosome 11q21-22 strongly associated with serum MMP-1 levels. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(4):329-37. DOI:  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.834986>

18.Yeh YC, Cheng HC, Chang WL, et al. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphisms but not dupA-H. pylori correlate to

duodenal ulcers in H. pylori-infected females. *BMC Microbiology*. 2010;10:218. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-218>

19.Tomita M, Ando T, Minami M, et al. Potential role for matrix metalloproteinase-3 in gastric ulcer healing. *Digestion*. 2009;79(1):23-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000203637>

20.Li SL, Zhao JR, Ren XY, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(28):4590-5. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i28.4590>

21.Kubben FJ, Sier CF, Schram MT, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. *Helicobacter*. 2007;12(5):498-504. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00527.x>

Статья поступила в редакцию 18 августа 2020 г.

Поступила после доработки 10 октября 2020 г.

Принята к печати 27 октября 2020 г.

Received 18 August 2020

Revised 10 October 2020

Accepted 27 October 2020

#### Информация об авторе

**Оксана Николаевна Миняйло**, врач отделения гастроэнтерологии, ОГБУЗ «Белгородская Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [oksanav2012@yandex.ru](mailto:oksanav2012@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-5265-4303.

#### Information about the authors

**Oksana N. Minyaylo**, Doctor at the Department of Gastroenterology, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, E-mail: [oksanav2012@yandex.ru](mailto:oksanav2012@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-5265-4303.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
PHARMACOLOGY



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

УДК 617.73-007/681

# Морфофункциональные изменения сетчатки при моделировании глаукомного процесса у крыс

А.А. Должиков<sup>1</sup> , А.С. Победа<sup>1</sup> , О.А. Шевченко<sup>2</sup> , И.Н. Должикова<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация  
Автор для переписки: А.А. Должиков ([dolzhikov@bsu.edu.ru](mailto:dolzhikov@bsu.edu.ru))

## Резюме

**Актуальность:** Современным перспективным направлением фармакотерапии поражений сетчатки при глаукоме является нейро- или ретинопротекция, что определяет актуальность создания адекватных экстраполируемых на заболевание у человека моделей патологии для доклинических испытаний соответствующих препаратов. **Цель исследования:** Определение морфофункциональных изменений в сетчатке у крыс при использовании одного из способов моделирования глаукомного процесса длительным введением гиалуриновой кислоты (ГК) в переднюю камеру глаза. **Материалы и методы:** Исследование выполнено на двух равных (по 10 особей) группах белых лабораторных крыс: контрольной и экспериментальной. В экспериментальной моделировали хроническое повышение внутриглазного давления (ВГД) еженедельным введением в переднюю камеру глаза 25 мкл 1% раствора ГК в течение 10 недель. Определяли уровень внутриглазного давления (ВГД), электроретинографические характеристики сетчатки. Проведено ее гистологическое исследование с компьютерной морфометрией. **Результаты:** Введение ГК в переднюю камеру глаза уже в раннем периоде приводит к достоверному повышению ВГД до  $23,6 \pm 1,33$  мм рт. ст., которое стойко удерживается на протяжении 10 недель. Электроретинография демонстрирует развитие дисфункции как фоторецепторов, так и ассоциативных нейронов сетчатки в виде достоверного снижения амплитуды а- и в- волн. Морфологические изменения свидетельствуют о развитии характерных для глаукомного поражения изменений нейральных слоев с гибелью ганглионарных нейронов, атрофией слоя нервных волокон. При этом отсутствуют нарушения микроциркуляции в той степени, которая может несомненно свидетельствовать об ишемической природе нейрональной гибели. Последнюю можно связать с двумя другими механизмами: с прямым дей-

ствием повышенного ИГД, либо с механизмом эксайтотоксичности, что требует отдельного исследования. Сохранившиеся нейроны проявляют признаки компенсаторной реакции с гипертрофией перикарионов, что вероятнее является проявлением их дендритной пластичности. **Заключение:** Использованная модель воспроизводит характерные для глаукомы морфофункциональные изменения сетчатки и является адекватной для воспроизведения гипертензионного компонента патогенеза данного заболевания.

**Ключевые слова:** глаукома; моделирование; изменения сетчатки

**Для цитирования:** Должиков АА, Победа АС, Шевченко ОА, и др. Морфофункциональные изменения сетчатки при моделировании глаукомного процесса у крыс. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):503-514. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-6

## Morphofunctional changes in the retina when modeling the glaucoma process in rats

Aleksandr A. Dolzhikov<sup>1</sup> , Anna S. Pobeda<sup>1</sup> , Olga A. Shevchenko<sup>2</sup> ,  
Irina. N. Dolzhikova<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup> Kursk State Medical University,  
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Aleksandr A. Dolzhikov (dolzhikov @bsu.edu.ru)

### Abstract

**Background:** Neuroprotective approaches are considered to be the most promising among existing modern directions in the development of antiglaucomatous drugs. **The aim of the study:** The detection of morphofunctional changes in the retina following the chronic increase in intraocular pressure modelled by injection of hyaluronic acid (HA) into anterior eye chamber. **Materials and methods:** Two groups (intact and experimental) of albino rats (10 animals in each group) were used. In experimental animals 25ml of 1% solution of HA was weekly injected into the anterior eye chamber during 10 weeks. The intraocular pressure (IOP) measurement, electroretinography and histological methods with computer morphometry were used. **Results:** The intracameral administration of HA leads to a statistically significant increase of IOP up to 23,6±1,33 mm Hg which remains stable during 10 weeks. Electroretinography demonstrates the development of dysfunction of both photoreceptor and associative neurons of the retina in the form of a significant decrease in the amplitude of a- and b-waves. Histological changes observed in experimental retinas are characteristic of glaucomatous damage with specific neuronal loss in the ganglion layer and atrophic thinning of the nerve fibers layer. The surviving neurons show signs of a compensatory reaction with hypertrophy of the pericarions, which is more likely a manifestation of their dendritic plasticity. **Conclusion:** The model used reproduces morphofunctional changes in the retina characteristic of glaucoma and is adequate for reproducing the hypertensive component of the pathogenesis of this disease.

**Keywords:** glaucoma; experimental model; changes of retina

**For citation:** Dolzhikov AA, Pobeda AS, Shevchenko OA, et al. Morphofunctional changes in the retina. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):503-514. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-6

**Введение.** Глаукома является одной из основных причин необратимой потери зрения во многих странах [1, 2]. Хотя длительное изучение природы заболевания привело к формированию трех дополняющих друг друга теорий этиологии и патогенеза: гидромеханической, сосудистой и метаболической [3, 4, 5] в качестве главного фактора прогрессирующего дегенеративного поражения сетчатки и зрительного нерва с развитием оптической нейропатии, имеющей характерные морфологические и клинические проявления, рассматривается действие длительно повышенного или нетолерантного внутриглазного давления (ВГД).

Основной мишенью действия патологических факторов являются ганглионарные нейроны сетчатки и дендритные ветвления с синаптическими контактами во внутреннем сетчатом слое и эфферентный выход, формируемый аксонами в слое нервных волокон и зрительном нерве, получившие вместе название «комплекс ганглионарных клеток» [6]. В исследованиях новых фармакотерапевтических средств, направленных против повреждений его компонентов новейшей является парадигма нейропротекции, подразумевающая меры защиты именно ганглионарных нейронов [7, 8, 9], или ретинопротекции, не ограничиваясь только этой частью сетчатки [10]. В связи с фармакологическими исследованиями на первый план выходит проблема создания модели глаукомного поражения, позволяющей максимально экстраполировать экспериментальные данные на человека, чему посвящен целый ряд современных аналитических работ [11, 12, 13]. Другим активно изучаемым вопросом являются механизмы гибели ганглионарных нейронов, особенно с учетом противоречиво оцениваемой возможностью ее селективности у морфологически и функцио-

нально различных субпопуляций данных клеток [14, 15, 16]. В связи с последними аспектами проблемы нами определена цель данного исследования.

**Цель исследования.** Определить особенности морфологических и функциональных (электроретинография) изменений сетчатки при моделировании глаукомного процесса у крыс хроническим повышением внутриглазного давления.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 20 белых лабораторных крысах-самцах возрастом 3-4 месяца, массой 180-220 г, составивших две равные группы: интактного контроля и экспериментальную. Для создания в экспериментальной группе хронической внутриглазной гипертензии из часто используемых моделей, выполняемых введением в переднюю камеру глаза микросфер [17, 18], конъюнктивальных фибробластов [19], компонентов основного вещества соединительной ткани [20, 21, 22], нами с учетом технических особенностей и возможностей сопоставлений с имеющимися литературными данными выбрана модель с введением в переднюю камеру глаз 25 мкл 1% раствора гиалуроновой кислоты [21, 22]. Введение выполняли под внутрибрюшинным хлоралгидратным (300 мг/кг) наркозом один раз в неделю в течение 10 недель. Регистрацию уровня внутриглазного давления (ВГД) осуществляли тонометром Icare® TONOVET (Финляндия) согласно инструкции.

Электрофизиологическое исследование сетчатки осуществляли по методике, описанной ранее [23]. Животных выводили из эксперимента под наркозом в CO<sub>2</sub> камере. Глаза извлекали целиком с прилежащими тканями и фиксировали в 10% растворе формалина в течение 24 часов. Исследовали периферические части сетчатки, для чего после фиксации осторожного

удаляли роговицу, разрежали глаза парацентралью в сагиттальной плоскости и обе части заливали в парафин стандартным способом. Гистологические срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты исследовали под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000». Для морфометрии под максимальным увеличением микроскопа с использованием объектива  $\times 100$  и масляной иммерсии с помощью программы «McA-View 7.3.1.7» (ЛОМО-микросистемы, Россия) получали изображения случайных полей зрения стандартной площади с захватом в их пределах внутреннего сетчатого, ганглионарного слоев и слоя нервных волокон сетчатки. В каждой серии проанализировано не менее 50 изображений. С использованием программы «ImageJ» (NIH, Bethesda, USA) выполняли линейные измерения. Количественную оценку ганглионарного слоя выполняли путем подсчета количества (линейной плотности) клеток на протяжении стандартных участков слоя в полях зрения. Данные регистрировали в электронных таблицах MsExcel 2003, средствами математического и статистического анализа которых осуществляли первичную статистическую обработку. Достоверность различий величин показателей оценивали с помощью онлайн сервиса статистического анализа «medstatistic.ru», используя критерии t Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса.

**Результаты и их обсуждение.** В результате примененного моделирования глаукомного процесса было достигнуто достоверное значимое повышение ВГД до  $23,6 \pm 1,33$  мм рт. ст. (у интактных животных  $10,4 \pm 0,65$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ). В исследовании-прототипе [21] была достигнута такая же степень повышения давления уже после первой инъекции и на протяжении всего исследования с еженедельными инъекциями его уровень сохранялся на достоверно больших значениях ( $21,63 \pm 1$  мм рт. ст.). Электрофизиологического и морфологического исследования

сетчатки авторы не выполняли. Они выполнены в последующих исследованиях, что мы обсудим дальше.

В результате электроретинографического исследования у экспериментальных животных через 10 недель повышения ВГД нами выявлены признаки дисфункции в наружной (фоторецепторные и биполярные нейроны) части сетчатки в форме достоверного ( $p < 0,05$ ) снижения амплитуды а-волн до 67% ( $78,0 \pm 6,11$   $\mu V$ ) от контрольного ( $116,0 \pm 6,70$   $\mu V$ ) значения. Амплитуда в-волн достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась до 56% ( $115,0 \pm 8,06$   $\mu V$ ) от контрольного значения ( $206,0 \pm 9,57$   $\mu V$ ). В представленных в литературе исследованиях с интракамеральным введением гиалуроновой кислоты в аналогичном нашему исследованию объеме [22] и другом исследовании с введением хондроитинсульфата в объеме 20 мкл [20] были получены сходные данные: повышение ВГД с шестой недели эксперимента с прогрессированием до десятой, снижение амплитуд ретинографических волн. Механизм действия гликозаминогликанов авторы связывают не с прямой механической закупоркой трабекулярных структур угла глаза, как это наблюдается в окклюзионных моделях с применением микросфер [17], а с влиянием концентрации гликозаминогликанов с высоким содержанием связывающих воду анионных групп на сопротивление ее транспорту в межклеточном матриксе структур системы склерального синуса.

При морфологическом исследовании материала экспериментальной группы нами обнаружено, что общая структура сетчатки при использованной модели патологии не подвергается значимым изменениям (рис. 1). В фоторецепторном слое наблюдались лишь мелкие очаги разрыхления структуры. В наружном и внутреннем ядерном слоях имелись очаги разрежения расположения ядер нейронов за счет отечного расширения межклеточных промежутков.

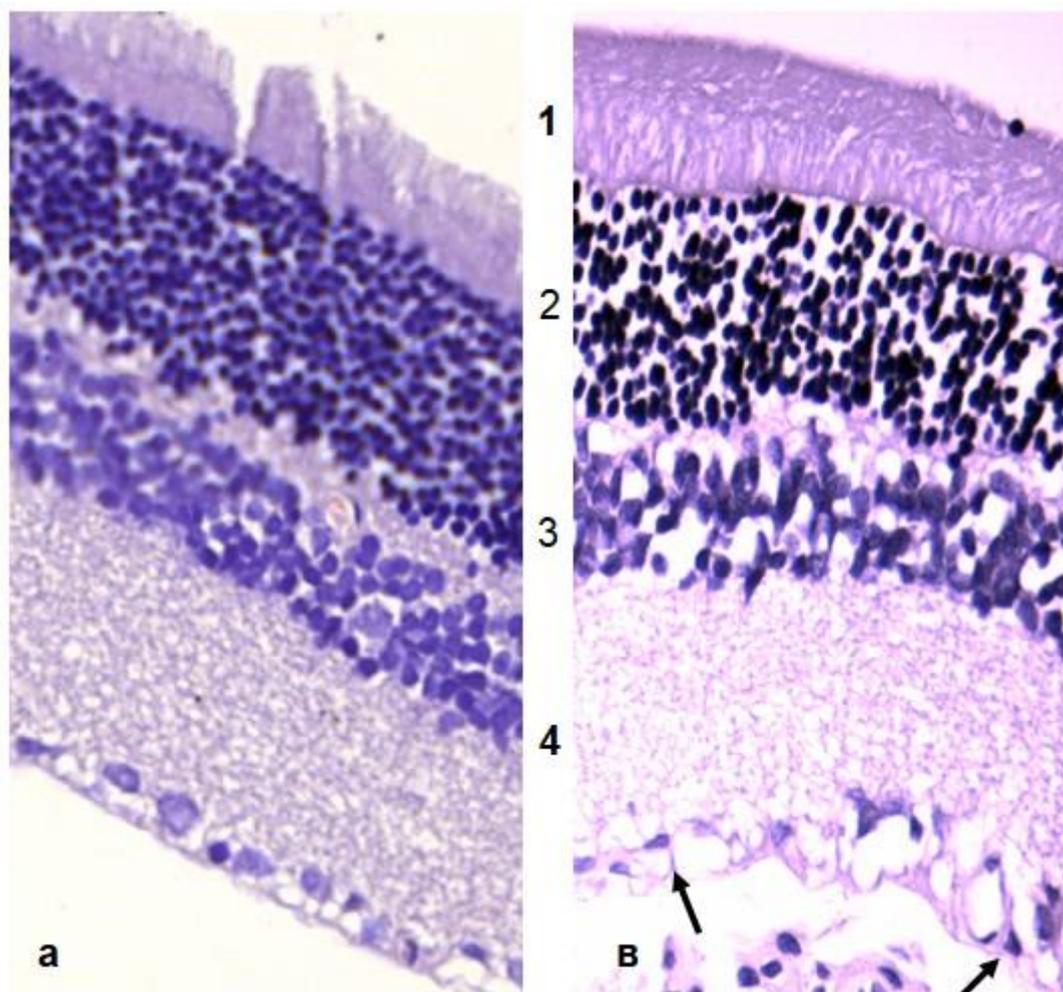


Рис. 1. Общий вид гистологической структуры сетчатки у интактных (а) и экспериментальных (в) животных: фоторецепторный слой (1) с очагами разрежения, ганглионарный слой, наружный (2) и внутренний (3) ядерные слои с расширенными межклеточными промежутками, ганглионарный с очагами нейронального опустошения (стрелки на рис. 1в), внутренний сетчатый слой (4) спонгиозно изменен. Окр. гематоксилиномиеозином.

Ув. 10×100 (иммерс).

Fig. 1. Histological structure of the retina in control (a) and experimental (b) animals: photoreceptor layer (1) with foci of discomplexity, outer (2) and inner (3) nuclear layers with dilated intercellular spaces, ganglionic layer with foci of neural death (arrows), inner plexiform layer (4) with spongiform changes. Hem&eosinstain. Magnification 10×100 (oilimmers)

Толщина внутреннего сетчатого слоя уменьшилась только на 10% ( $116,6 \pm 4,3$  мкм) и достоверно от интактной ( $128,1 \pm 4,7$ ) не отличалась ( $p=0,07$ ). Однако в структуре его было выражено спонгиозное разрушение преимущественно в области внутреннего подслоя на границе с ганглионарным слоем (рис. 2в). Сходный тип изменений выявлен и в слое нервных волокон, который утрачивал сравнительную компактность и четкость контуров, что отразилось и в увеличении толщины на 20%

( $42,2 \pm 3,5$  мкм), но также без ( $p=0,2$ ) достоверных отличий от интактного ( $35,8 \pm 3,1$ ) показателя. В имеющихся в литературе морфологических исследованиях в аналогичной примененной нами модели [22] также не было выявлено изменений толщины слоев и сетчатки в целом, но при этом значимым изменениям подвергся ганглионарный слой. В одном из клинических исследований [6] оптическая когерентная томография не выявила четкой зависимости толщины комплекса ганглионарных

клеток от внутриглазного давления. Таким образом, толщина внутреннего сетчатого слоя и слоя нервных волокон сами по себе не являются достаточными индикаторами состояния комплекса ганглионарных нейронов. Увеличение толщины внутреннего сетчатого слоя имеет отечную природу и не отражает состояние дендритных ветвлений и синаптических связей ганглионарных нейронов. Об этом свидетельствует и сопоставление с данными других исследований, в которых применены высокоселективные методы идентификации нейронных субпопуляций. В исследовании на модели глаукомы у обезьян [18] установлено, что дегенерация как крупных, так и мелких ганглионарных нейронов начинается с поражения дендритных ветвлений и затем тел нейронов. Как нами указано, заметные спонгиозформные изменения наблюдаются во внутреннем подслое внутреннего сетчатого слоя, то есть месте компактных дендритных ветвлений Оп-типа. При этом известно, что нейроны с проекцией дендритов в наружный (Off) подслой внутреннего сетчатого слоя изменяются в ранний период повышения ВГД в большей степени, чем нейроны с дендритными ветвлениями Оп типа [24]. К тому же имеется определенная дендритная пластичность с возможным компенсаторным увеличением Оп отростков при потере Off ветвлений у бистратифицированных (Op-Off) клеток [14]. Полное определение природы изменений компонентов ганглионарного комплекса оказывается возможным при применении методов выявления и оценки структурно-функционального подтипа нейронов и соответствующих синаптических полей. Тем не менее, даже рутинные общегистологические методы, использованные и нами, при дополнении количественной оценкой клеточных популяций дают возможность суждения о наличии и степени поражения основной мишени глаукомного процесса – ганглионарных нейронов (ГК). В связи с этим внимания заслуживают результаты сравнительного исследования трех моделей глаукомы созданием повышенного ВГД [24]. Авторами исследованы изменения ганглионар-

ного слоя в модели с введением латексных микросфер, микросфер в смеси с метилцеллюлозой и после каутеризации эписклеральных вен. Выявлено, что степень гибели ГК не зависит от типа модели и, более того, одинакова при 13 и 24-х недельной длительности внутриглазной гипертензии, что авторы объяснили наступлением снижения ВГД после 17 недель. Самым интересным в связи с нашим обсуждением является увеличение площадей перикарионов сохранившихся ГК. При этом оно было более выражено в местах наибольших нейрональных потерь. Такие же результаты пятью годами ранее получены в другом исследовании с моделированием глаукомы каутеризацией эписклеральных вен [25]. При этом увеличенные сохранившиеся нейроны не были дегенерирующими, поскольку наблюдалось и увеличение площади синаптических связей.

Нами выявлено значительное достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение среднего максимального размера ганглионарных нейронов до  $52,9 \pm 1,7$  мкм (контроль =  $10,8 \pm 0,7$  мкм) с перераспределением количества клеток по размерным классам в виде достоверного преобладания больших клеток и редукции средних размерных групп. При этом, хотя в больших ГК наблюдались признаки дистрофических изменений и ранние гистологические проявления апоптоза (рис. 3), значительная часть клеток была с минимальными изменениями как перикарионов, так и видимых частей отростков.

В пределах информативности статичных морфологических картин относительно динамики клеточных изменений мы оцениваем выявленное перераспределение нейронов по размерным классам с редукцией промежуточного следующим образом. С одной стороны, произошел «сдвиг влево», то есть пикноморфные изменения, возможно апоптотической природы, этого класса клеток, составляющие истинный компонент их потерь. С другой стороны, оставшиеся клетки этого класса подвергаются гипертрофии, увеличивая субпопуляцию крупных нейронов и составляя относительный компонент уменьшения численности промежуточных размерных типов.

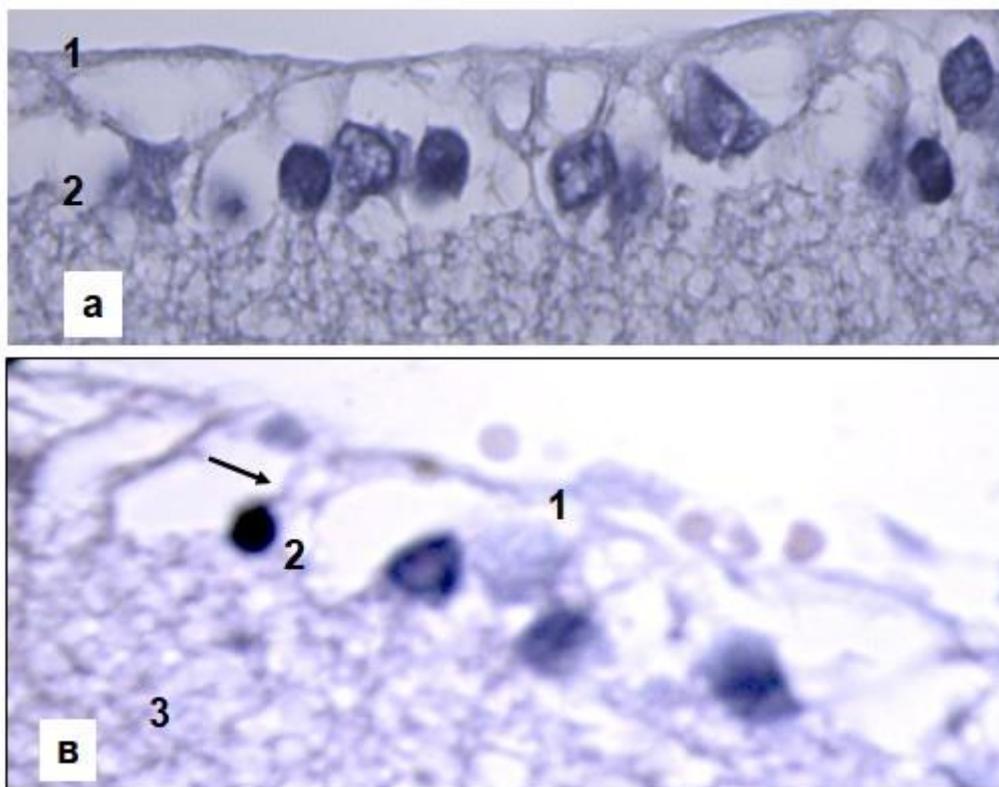


Рис. 2. Микроструктура слоя нервных волокон (1), ганглионарного слоя (2) и внутреннего сетчатого (3) у интактных (а) и экспериментальных (в) животных: интактный слой нервных волокон сравнительно компактный, ганглионарные нейроны преимущественно со средними объемами перикарионов, формируют монослой (рис 2а), у экспериментальных животных слой нервных волокон разрыхлен, с нечеткими контурами, неравномерной толщины, внутренний сетчатый слой со спонгиозным разрыхлением преимущественно внутреннего подслоя вблизи ганглионарных нейронов, ганглионарные нейроны с пикноморфными ядрами (стрелкой на рис. 2в указан начальный отдел аксона мелкого ганглионарного нейрона.

Окр. гематоксилиномиеозином. Ув. 10×100 (иммерс).

Fig. 2. Structure of nerve fibers layer (1), ganglion layer (2) and inner pleiform layer (3) in intact (a) and glaucomatous (b) animals: the intact nerve fibers layer is comparatively compact, with smooth outlines, Ganglion neurons are predominantly middle-sized, form continuous monolayer (a); in glaucomatous animals there is a loosening of nerve fibers layer, ganglion cells are picnotic (arrow indicates the initial part of axon), spongiform changes of inner plexiform layer in its on-sublayer near the ganglion neurons. Hem&eosinstain. Magnification 10×100 (oilimmers)

С учетом приведенных выше данных литературы нейрональную гипертрофию можно предположить связанной с компенсаторной реакцией, обеспечивающей дендритную пластичность в претерпевающем видимые изменения внутреннем сетчатом слое, условия для чего создает достаточная длительность эксперимента.

Перед заключением необходимо отметить, что при использованной модели мы не выявили микроциркуляторных изменений в той степени, в которой они мог-

ли бы стать объяснением нейрональной гибели в ганглионарном слое. На основании известного [3, 14] остается предполагать фактор нарушения аксоплазматического тока на уровне ламинарной части зрительного нерва вследствие прямого действия внутриглазной гипертензии на решетчатую пластинку, а также механизм эксайтотоксичности, что представляет интерес и актуальность для дальнейшего отдельного исследования.

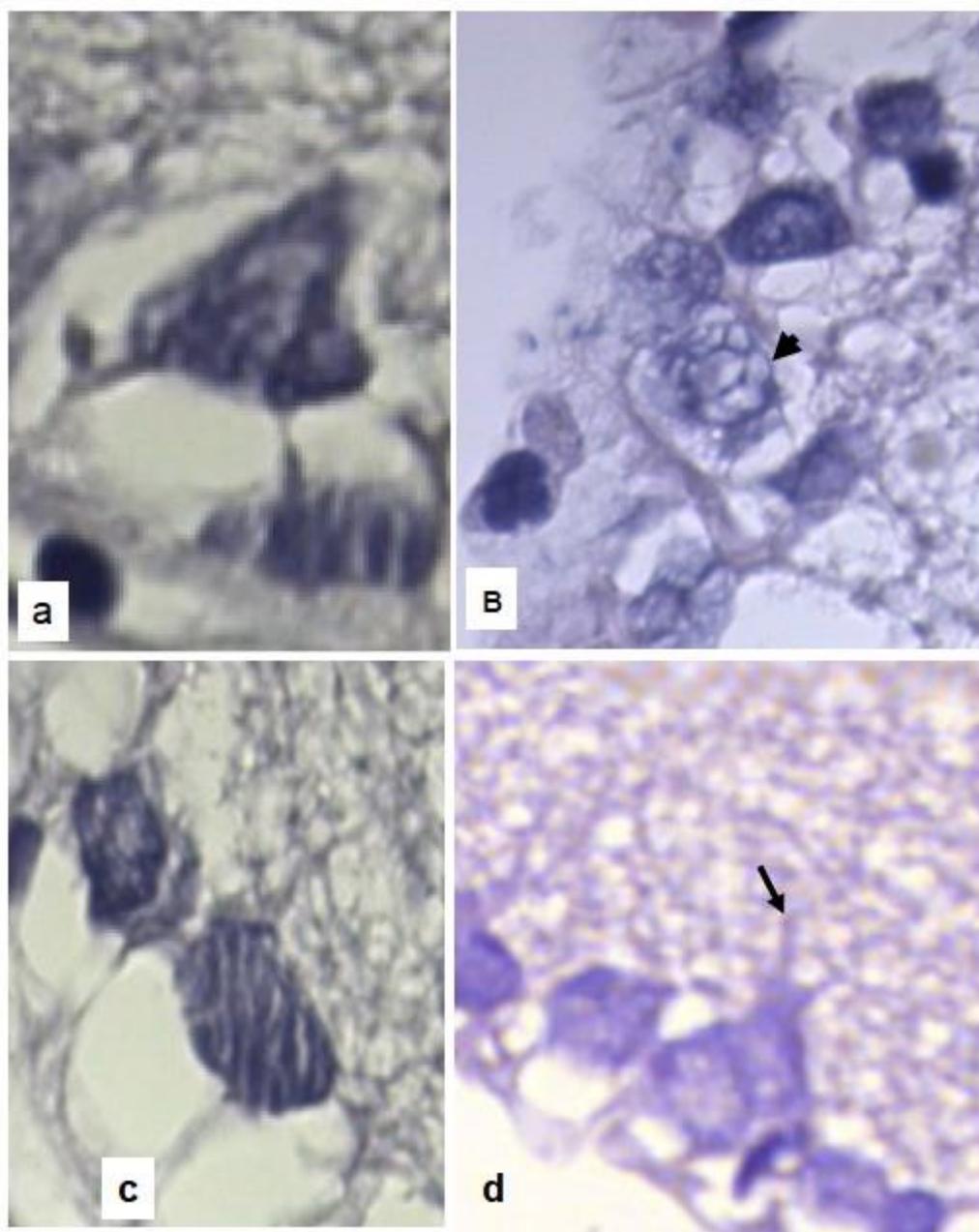


Рис. 3. Полиморфизм изменений ганглионарных нейронов у экспериментальных животных: а – большие нейроны с неоднородной структурой хромотофильного вещества; в – средние и большие нейроны с очагами хромотолиза, вакуолизацией ядер с неравномерным распределением конденсированного хроматина; с, d – наименее измененные большие нейроны (стрелка – дендритные ветвления в Оп-подслое внутреннего сетчатого слоя).

Окр. гематоксилиномиеозином. Ув. 10×100 (иммерс).

Fig. 3. Polymorphous changes of ganglion neurones in glaucomatous animals: a – large cells with nonhomogenous chromophilic substance, b – medium and large cells with focal chromatolysis, c, d – minimally changed cells (arrow – dendritic branches in on-sublayer of the inner plexiform layer). Hem&eosinstain. Magnification 10×100 (oilimmers)

**Заключение.** Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что при использованной модели с достиженни-

ем приведенных величин повышения внутриглазного давления в сетчатке развиваются электрофизиологические и морфо-

логические изменения ганглионарных нейронов, соответствующие глаукомной оптической нейропатии. Это делает возможным использование данной модели для воспроизведения одного из ведущих патогенетических механизмов глаукомного процесса – внутриглазной гипертензии, с целью клинически экстраполируемого исследования путей фармакологической коррекции развивающихся изменений и нейропротекции. Значимым и перспективным для дальнейших исследований представляются сосудистый и метаболический (эксайтотоксичность) компоненты патогенеза, а также проявления, механизмы и возможности нейрональной пластичности в естественных и фармакологически скорректированных условиях.

#### 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. Егоров ЕА, Куроедов АВ. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (ч. 2). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012;1:19-23.

2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(5):389-393. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.80.5.389>

3. Еричев ВП. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник Офтальмологии*. 2014;130(6):98-105.

4. Курышева НИ. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: основные аспекты, формирующие сосудистую теорию патогенеза глаукомы. Часть 3. Нацио-

нальный журнал глаукома. 2018;17(1):101-112. DOI: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.10>

5. Нестеров АП. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(4):63-67.

6. Lestak J, Bartosova L, Jiraskova N, et al. Ganglion cell complex depending on the intraocular pressure. *Wulfenia*. 2016;23(8):270-275.

7. Аветисов СЭ, Еричев ВП, Яременко ТВ. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(1):85-94. DOI: <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.01.10>

8. Габашвили АН, Еричев ВП, Нестерова ТВ, и др. Ганглиозные клетки сетчатки: возможности нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):74-81.

9. García-Campos J, Villena A, Díaz F, et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histology and Histopathology*. 2007;22(12):1399-1411. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-22.1399>

10. Лоскутов ИА, Саверская ЕН, Лоскутова ЕИ. Ретинопротекция как терапевтическая стратегия глаукомы: обзор исторических и современных мировых тенденций. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(4):86-97.

11. Газизова ИР, Алексеев ВН, Никитин ДН. Экспериментальное воспроизведение глаукомного процесса. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(3):43-50. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV2013343-50>

12. Петров СЮ, Суббот АМ, Габашвили АН, и др. Способы моделирования глаукомной оптической нейропатии в эксперименте на крысах. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(4):79-85.

13. Ishikawa M, Yoshitomi T, ZorumskiChF, et al. Experimentally induced mammalian models of glaucoma. *BioMed Research International*. 2015;2015:281214. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/281214>

14. Зуева МВ. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70-85.

15. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Investigative*

Ophthalmology and Visual Science. 1991;32(3):184-91.

16. Morgan JE. Selective cell death in glaucoma: does it really occur? *British Journal of Ophthalmology*. 1994;78(11):875-879. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.78.11.875>

17. Sappington RM, Carlson BJ, Crish SD, et al. The Microbead Occlusion Model: A Paradigm for Induced Ocular Hypertension in Rats and Mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(1):207-216. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3947>

18. Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of Single Ganglion Cells in the Glaucomatous Primate Retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1998;39(12):2304-2320.

19. Nakagawa A, Sakai O, Tokushige H, et al. Development and characterization of a new rat ocular hypertension model induced by intracameral injection of conjunctival fibroblasts. *Scientific Reports*. 2019;9:6593. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43048-2>

20. Belforte N, Sande P, de Zavalía N, et al. Effect of Chondroitin Sulfate on Intraocular Pressure in Rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(11):5768-5775. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5660>

21. Benozzi J, Nahum LP, Campanelli JL, et al. Effect of Hyaluronic Acid on Intraocular Pressure in Rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2002;43:2196-2200.

22. Moreno MC, Marcos HJA, Croxatto JO, et al. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid. *Experimental Eye Research*. 2005;81(1):71-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.01.008>

23. Shabelnikova AS, Peresyphkina AA, Pokrovskii MV, et al. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin – a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion. *International Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;8(4):26889-26896.

24. Urcola JH, Hernández M, Vecino E. Three experimental glaucoma models in rats: Comparison of the effects of intraocular pressure elevation on retinal ganglion cell size and death. *Experimental Eye Research*. 2006;83(2):429-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.01.025>

25. Ahmed FA, Chaudhary P, Sharma SC. Effects of increased intraocular pressure on rat retinal ganglion cells. *International Journal of De-*

*velopmental Neuroscience*. 2001;19:209-218. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(00\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(00)00073-3)

## References

1. Egorov EA, Kuroedov AV. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS countries and Georgia. The results of a multicenter open retrospective study (part 2). *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2012;1:19-23. Russian.

2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(5):389-393. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.80.5.389>

3. Erichev VP. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(6):98-105. Russian.

4. Kuryshva NI. Vascular theory of the glaucomatous optic neuropathy pathogenesis: the leading concepts of vascular theory. Part 3. *National Journal glaucoma*. 2018;17(1):101-112. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.10>

5. Nesterov AP. The pathogenesis of primary open-angle glaucoma: which concept is more legitimate. *Ophthalmology journal*. 2008;1(4):63-67. Russian.

6. Lestak J, Bartosova L, Jiraskova N, et al. Ganglion cell complex depending on the intraocular pressure. *Wulfenia*. 2016;23(8):270-275.

7. Avetisov SE, Erichev VP, Yaremenko TV. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2019;18(1):85-94. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.01.10>

8. Gabashvili AN, Erichev VP, Nesterova TN, et al. Retinal ganglion cells: potentiality for neuroprotective glaucoma treatment. *National Journal glaucoma*. 2017;16(2):74-81. Russian.

9. García-Campos J, Villena A, Díaz F, et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histology and Histopathology*. 2007;22(12):1399-1411. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-22.1399>

10. Loskutov IA, Saverskaya EN, Loskutova EI. A review of the historical context and emerging trends in relation to retinoprotection as a therapeutic strategy for glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2017;16(4):86-97. Russian.

11. Gazizova IR, Alekseev VN, Nikitin DN. Experimental reproduction of the glaucoma

process. *Ophthalmology journal*. 2013;6(3):43-50. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.17816/OV2013343-50>

12. Petrov SY, Subbot AM, Gabashvili AN, et al. Rat models of glaucomatous optic neuropathy. *National Journal glaucoma*. 2017;16(4):79-85. Russian.

13. Ishikawa M, Yoshitomi T, ZorumskiChF, et al. Experimentally induced mammalian models of glaucoma. *BioMed Research International*. 2015;2015:281214. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/281214>

14. Zueva MV. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *National Journal glaucoma*. 2016;15(1):70-85. Russian.

15. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1991;32(3):184-91.

16. Morgan JE. Selective cell death in glaucoma: does it really occur? *British Journal of Ophthalmology*. 1994;78(11):875-879. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.78.11.875>

17. Sappington RM, Carlson BJ, Crish SD, et al. The Microbead Occlusion Model: A Paradigm for Induced Ocular Hypertension in Rats and Mice. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(1):207-216. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3947>

18. Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of Single Ganglion Cells in the Glaucomatous Primate Retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1998;39(12):2304-2320.

19. Nakagawa A, Sakai O, Tokushige H, et al. Development and characterization of a new rat ocular hypertension model induced by intracameral injection of conjunctival fibroblasts. *Scientific Reports*. 2019;9:6593. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43048-2>

20. Belforte N, Sande P, de Zavalía N, et al. Effect of Chondroitin Sulfate on Intraocular Pressure in Rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51(11):5768-5775. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5660>

21. Benozzi J, Nahum LP, Campanelli JL, et al. Effect of Hyaluronic Acid on Intraocular Pressure in Rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2002;43:2196-2200.

22. Moreno MC, Marcos HJA, Croxatto JO, et al. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyalu-

ronic acid. *Experimental Eye Research*. 2005;81(1):71-80. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.01.008>

23. Shabelnikova AS, Peresyphkina AA, Pokrovskii MV, et al. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin – a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion. *International Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;8(4):26889-26896.

24. Urcola JH, Hernández M, Vecino E. Three experimental glaucoma models in rats: Comparison of the effects of intraocular pressure elevation on retinal ganglion cell size and death. *Experimental Eye Research*. 2006;83(2):429-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.01.025>

25. Ahmed FA, Chaudhary P, Sharma SC. Effects of increased intraocular pressure on rat retinal ganglion cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2001;19:209-218. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(00\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(00)00073-3)

Статья поступила в редакцию 28 февраля 2020 г.

Поступила после доработки 1 июня 2020 г.

Принята к печати 15 августа 2020 г.

Received 28 February 2020

Revised 1 June 2020

Accepted 15 August 2020

#### Информация об авторах

**Александр Анатольевич Должиков**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [dolzhikov@bsu.edu.ru](mailto:dolzhikov@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0001-7425-8416.

**Анна Сергеевна Победа**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [pobeda@bsu.edu.ru](mailto:pobeda@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0002-0541-8946.

**Ольга Александровна Шевченко**, клинический ординатор кафедры иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4881-6378.

**Ирина Николаевна Должикова**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: dolzhikova@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0001-9534-2959.

#### **Information about the authors**

**Aleksandr A. Dolzhikov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0001-7425-8416.

**Anna S. Pobeda**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pobeda@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-0541-8946.

**Olga A. Shevchenko**, Clinical Resident at the Department of Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, ORCID: 0000-0003-4881-6378.

**Irina N. Dolzhikova**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: dolzhikova@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0001-9534-2959.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-7

УДК 616-002.5

# Влияние противотуберкулезных препаратов первого ряда на уровень токсических фосфолипидов плазмы крови

Д.С. Рясенский , А.В. Асеев , Г.М. Зубарева 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственной медицинской академии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Российская Федерация  
Автор для переписки: Д.С. Рясенский (meddim3@mail.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Мишенью любого токсического эффекта противотуберкулезной химиотерапии в первую очередь является клетка. Изменение структуры и функций клеток отражается на липидном составе их мембран и как следствие липидном составе плазмы крови. Уровень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови у больных с впервые выявленным туберкулезом легких является чувствительным маркером состояния клеток и может быть использован в качестве критерия назначения корректирующей патогенетической терапии. **Цель исследования:** Определить изменение уровня токсических фосфолипидов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких до лечения, после окончания интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной терапии и на фоне проведения корректирующей терапии. **Материалы и методы:** В исследование вошли 232 больных с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте от 20 до 59 лет обоих полов. У всех больных был рентгенологически и лабораторно подтвержден очаговый и инфильтративный туберкулез легких без признаков распада легочной ткани. В зависимости от проведенного лечения выделены 3 группы. Первую группу составили больные до начала противотуберкулезной химиотерапии, всего 232 пациента. Во вторую группу вошли больные после проведения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии, всего 184 пациента. В третью группу вошли больные после проведения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии с применением препарата «Фосфоглив®», всего 48 пациентов. Все пациенты были обследованы и получали лечение на базе Тверского областного клинического противотуберкулезного диспансера в период с 2012 по 2016 год. Для выделения фракции суммарных лизофосфолипидов использовали проточную тонкослойную хроматографию. **Результаты:** Уровень токсических фосфолипидов плазмы крови у больных с впервые выявленном туберкулезом легких до начала химиотерапии составил 8,4%, а после проведения интенсивной фазы основного курса повышался до 16,0%. Использование препарата «Фосфоглив®» в комплексной терапии больных туберкулезом легких позволило добиться снижения уровня лизофосфолипидов плазмы крови до 7,2%. **Заключение:** У больных туберкулезом легких до начала химиотерапии имеется пониженный уро-

вень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови. Противотуберкулезная химиотерапия оказывает мембранодеструктивное действие, что сопровождается повышением уровня суммарных лизофосфолипидов плазмы крови. Проведение корректирующей терапии с использованием препарата «Фосфоглив©» позволяет снизить уровень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови и повысить общую резистивность организма.

**Ключевые слова:** липиды; лизофосфолипиды; туберкулез; противотуберкулезная химиотерапия; глицерризиновая кислота; Фосфоглив

**Для цитирования:** Рясенский ДС, Асеев АВ, Зубарева ГМ. Влияние противотуберкулезных препаратов первого ряда на уровень токсических фосфолипидов плазмы крови. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):515-523. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-7

## Effects of first-line anti-TB drugs on the level of toxic plasma phospholipids

Dmitri S. Riasenskii , Aleksandr V. Aseev , Galina M. Zubareva 

Tver State Medical University,  
4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Corresponding author: Dmitri S. Riasenskii (meddim3@mail.ru)

### Abstract

**Background:** The target of any toxic effect of anti-tuberculosis chemotherapy is primarily the cell. Changes in the structure and functions of cells affect the lipid composition of their membranes and, as a consequence, the lipid composition of blood plasma. The level of total plasma lysophospholipids in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis is a sensitive marker of the state of the cells and can be used as a criterion for the prescription of corrective pathogenetic therapy. **The aim of the study:** To determine the change in the level of toxic phospholipids in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis before treatment, after the end of the intensive phase of the main course of anti-tuberculosis therapy and against the background of corrective therapy. **Materials and methods:** The study included 232 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis aged 20 to 59 years of both sexes. In all patients, focal and infiltrative pulmonary tuberculosis without signs of lung tissue decay was confirmed by X-ray and laboratory tests. Depending on the treatment, 3 groups were distinguished. The first group consisted of patients before the start of anti-tuberculosis chemotherapy, a total of 232 patients. The second group included patients after an intensive phase of the main course of anti-tuberculosis chemotherapy, a total of 184 patients. The third group included patients after the intensive phase of the main course of anti-tuberculosis chemotherapy with the use of the drug "Fosphogliv ©", a total of 48 patients. All patients were examined and received treatment on the basis of the Tver Regional Clinical Tuberculosis Dispensary in the period from 2012 to 2016. Flow thin-layer chromatography was used to isolate the fraction of total lysophospholipids. **Results:** The level of toxic plasma phospholipids in patients with first detected pulmonary tuberculosis before chemotherapy was 8.4%, and after the intensive phase of the main

course increased to 16.0%. The use of the drug "Phosphogliv ©" in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis made it possible to reduce the level of plasma lysophospholipids to 7.2%. **Conclusion:** n patients with pulmonary tuberculosis, prior to chemotherapy, there is a reduced level of total plasma lysophospholipids. Antituberculous chemotherapy has a membrane-destructive effect, which is accompanied by an increase in the level of total plasma lysophospholipids. Conducting corrective therapy using the drug "phosphogliv ©" allows you to reduce the level of total lysophospholipids in blood plasma and increase the overall resistance of the body.

**Keywords:** lipids; lysophospholipids; tuberculosis; anti-tuberculosis chemotherapy; glycyrrhizic acid; Fosphogliv

**For citation:** Riasenskii DS, Aseev AV, Zubareva GM. Effects of first-line anti-TB drugs on the level of toxic plasma phospholipids. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):515-523. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-7

**Введение.** Туберкулез – длительно протекающее инфекционное заболевание, сопровождающееся перестройкой множества биохимических процессов в организме человека. Одним из наиболее чувствительных маркеров состояния организма является изменение липидного спектра плазмы крови [1]. Основой клеточной стенки является липидный бислой. Между плазмой крови и мембраной клеток постоянно происходит обмен, сопровождающийся переходом и взаимопревращением основных классов общих и фосфолипидов. Липидный спектр плазмы крови отражает особенности липидного состава клеточных мембран и может служить ранним диагностическим критерием, отражающим нарушения липидного обмена, структуры и, как следствие, функции клеток [2]. Известно, что развитию туберкулеза способствует снижение общей резистивности организма, изменение активности метаболических процессов, в том числе обмена липидов. Туберкулезный процесс приводит к формированию различных адаптационных и патологических механизмов, отражающихся на перестройке клеточных мембран, изменении липидного обмена и, как следствие изменения липидного спектра плазмы крови [3]. Определение особенностей соотношения основных фракций липидного спектра может выявить механизмы адаптации организма, а также патологических процессов и выработать подходы к проведению корректирующей патогенетической терапии.

Основой этиотропной терапии у больных туберкулезом легких остается противотуберкулезная терапия. Основной курс химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких (без выявленной резистивности к противотуберкулезным препаратам) проводят с использованием препаратов первого ряда: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол [4]. В период интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии больному назначается комбинация всех четырех препаратов в течении двух месяцев (приём 60 доз комбинации противотуберкулезных химиопрепаратов). Назначение комбинации препаратов позволяет добиться элиминации большей части микобактерий к концу интенсивной фазы, однако сопровождается развитием различных нежелательных побочных эффектов. Все препараты первого ряда достаточно токсичны и особенности влияния их на системы и органы человеческого организма хорошо изучены [3, 5]. Однако мишенью любого токсического эффекта является клетка. Изменение структуры и функций клеток отражается в первую очередь на липидном составе их мембран и как следствие липидном составе плазмы крови.

Среди основных классов липидов в фосфолипидном спектре плазмы крови и клеточных мембран принято выделять: фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидилсерин и фосфатидилэтанолламин. Липиды клеточных мембран в основном

представлены полярным фосфатидилхолином и неполярным холестерином, относящимся к классу общих липидов [2]. На липидный состав и соотношение данных фракций в клеточных мембранах и плазме крови влияют различные факторы: употребление алкоголя и лекарственных препаратов, инфекционные и соматические заболевания. Известно, что в основе изменений в липидном спектре, свидетельствующих о патологическом процессе, является активация клеточной фосфолипазы А2. В стрессовой ситуации под действием данного фермента происходит разрушение фосфолипидов с образованием их лизоформ. Лизофосфолипиды токсичны для клеточных мембран их накопление приводит к угнетению функциональной активности клеток [1]. Накопление в плазме крови минорных фракций лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилсерина и лизофингомиелина говорит о необходимости проведения специфической корректирующей терапии, направленной на угнетение действия клеточной фосфолипазы А2.

Уровень суммарных лизофосфолипидов (СЛФЛ) плазмы крови у больных с впервые выявленным туберкулезом легких является чувствительным маркером состояния клеток и может быть использован в качестве критерия назначения корректирующей патогенетической терапии.

**Цель исследования.** Определить изменение уровня токсических фосфолипидов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких до лечения, после окончания интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной терапии и на фоне проведения корректирующей терапии.

**Материалы и методы исследования.** В исследование вошли больные с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте от 25 до 59 лет. Все пациенты были обследованы и получали лечение на базе Тверского областного клинического противотуберкулезного диспансера в период с 2012 по 2016 год. Проведенное нами исследование выполнено в соответствии с международными требованиями основных методологических и методических подходов к медицинскому исследова-

нию и не противоречило этическими требованиями к биомедицинским исследованиям с участием человека. В настоящем исследовании было получено информированное согласие субъектов, которые участвовали в испытании. Информированное согласие означало согласие компетентного субъекта исследования (больной туберкулезом, здоровый доброволец), получившего всю необходимую информацию, адекватно ее понимающего и принимающего решение свободно, без избыточного влияния, побуждения или угрозы. Данная работа является клиническим исследованием экспериментального типа. Она относится к группе рандомизированных открытых исследований. Была использована стратифицированная рандомизация для обеспечения равного возрастного-полового соотношения в исследуемых группах. В нашей работе была использована контрольная группа, состоящая из числа здоровых добровольцев (группа контроля по типу – сравнительная характеристика), что позволяет отнести выполненное исследование к ряду контролируемых исследований [6]. Расчет минимального количества наблюдений в соответствии с выбранным дизайном для обеспечения достаточной статистической мощности (при риске альфа ошибок 0,05 и бета 0,2) был произведен в лаборатории доказательной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и использованием программных средств «StatSoft» и «nQueryAdvisor». В исследование включали больных в соответствии с критериями включения-исключения.

Критерии включения: добровольное информированное согласие; очаговый или инфильтративный туберкулез легких без распада; отсутствие диагностированной острой (обострение хронической) сопутствующей соматической патологии; отсутствие диагностированной инфекционной или психической патологии; лечение по обоснованному 1 стандартному режиму.

Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии (ВИЧ, вирусные гепатиты, психические заболевания, острая сома-

тическая патология); обострение хронических заболеваний; злоупотребление алкоголем или прием психоактивных веществ, появление распада, выявление множественной лекарственной устойчивости или индивидуальной непереносимости препаратов 1 ряда.

Первый режим химиотерапии назначали на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя, согласно Приказу МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и приказу МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [4].

Обследование больных туберкулезом легких проводили до начала противотуберкулезной химиотерапии и после окончания интенсивной фазы основного курса (через два месяца от начала этиотропной терапии: 60 доз комбинации противотуберкулезных препаратов). Первую группу (группа 1) составили больные очаговым и инфильтративным туберкулезом легких до начала противотуберкулезной химиотерапии, всего 232 пациента. Во вторую группу (группа 2) вошли больные очаговым и инфильтративным туберкулезом легких после проведения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии, всего 184 пациента. В третью группу (группа 3) вошли больные очаговым и инфильтративным туберкулезом легких после проведения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии, в течение которой проводили корректирующую терапию препаратом, содержащим глицирризиновую кислоту и фосфатидилхолин – «Фосфоглив®», всего 48 пациентов. Фосфоглив вводили внутривенно и перорально по стандартной схеме, рекомендуемой производителем [3]. Входящая в состав препарата глицирризиновая кислота оказывала нормализующее действие на липидный состав крови за счет подавления активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, а фосфатидилхолин данного препарата ком-

пенсировал снижение собственного фосфатидилхолина [1, 7].

Кровь для исследования забирали из вены, утром до завтрака. Полученную цельную кровь отстаивали в течении суток при температуре 15°C до получения прозрачного слоя лейкоплазмы. Лейкоплазму центрифугировали на 7000 об/мин в течении 10 мин. Плазму крови отбирали в стеклянную пробирку и проводили экстракцию липидов по Фолчу. Для выделения фракции суммарных лизофосфолипидов использовали проточную тонкослойную хроматографию. Для хроматографического разделения использовали систему растворителей, состоящую из хлороформа, метанола и аммиака в соотношении 13,4:4,6:1. Ток растворителей продолжали в течение 2 часов при температуре окружающей среды 20-25°C, после чего пластинку извлекали и высушивали при температуре 20-25°C в течение 20 минут. Для окрашивания хроматографическую пластинку выдерживали в парах концентрированной серной кислоты, под действием которой при дальнейшем нагревании происходило обугливание липидов, содержащихся в хроматографических зонах. Денситометрический анализ полученных хроматограмм проводили с использованием аппаратного денситометра Shimadzu 9000 и программного комплекса хромоскан 3.0, обладающего мощным набором математических инструментов и фильтров необходимых для детектирования минорных фракций, а также зон с неполным разделением пиков. Для определения процентного содержания суммарных лизофосфолипидов сумма площади всех анализируемых пиков делилась на площадь пика, соответствующего данной фракции [3, 8, 9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных средств Statistica 10 и Microsoft Excel. Для обработки полученных значений использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (сигма), а для нормально распределенных параметров ошибку среднего арифметического (m). Сравнение двух групп осуществляли с использованием

T-критерия Стьюдента. Доверительные границы определялись по вероятности ошибочного суждения, при этом достоверной разнице считалась при  $p < 0,05$  [10].

**Результаты и их обсуждение.** Диагноз туберкулеза и сведения о лекарственной чувствительности подтверждены с использованием стандартных рентгенологических, микробиологических и молекулярно-генетических методов. Представленные группы были однородны по полу и возрасту и имели схожие клинические проявления туберкулеза, протяженность области поражения и бациловыделение. В исследование включены 232 больных с впервые выявленным туберкулезом из них 71 женщина (30%) и 161 мужчина (70%). Все больные туберкулезом легких, включенные в исследование, относились к лицам молодого и среднего возраста по градации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Наибольшее количество обследованных пациентов было в возрасте 30-39 лет, всего 107, что составляло 46,1% от всех обследованных. Наименьшее количество пациентов было в возрасте 50-59 лет, всего 14, что составило 6,1%. В возрасте 20-29 лет было 74 пациента, что составило 31,9%. В возрасте 40-49 лет было 37 пациентов, что составило 15,9%. Среди клинических форм, наблюдаемых у пациентов, включенных в исследование, наиболее часто регистрировался инфильтративный туберкулез, всего у 143 пациентов, что составило 61,6% об-

следованных. Очаговый туберкулез был диагностирован 89 человек, что составило 38,4% обследованных. На момент регистрации у пациентов, включенных в исследование, отмечались различные клинические проявления туберкулеза. Данные клинические признаки были условно разделены на 2 категории: бронхолегочные симптомы и общетоксические. Обе категории регистрировались у 100% пациентов, однако их выраженность была различной. Наиболее частым признаком была слабость, она регистрировалась у 183 пациентов (78,9%). Вторым по частоте признаком был кашель, он наблюдался у 174 человек (75,0%). Также частым признаком была гипертермия, наблюдаемая у 148 пациентов (63,8%). Одышка регистрировалась у 83 пациентов (35,8%). Диспепсические расстройства (тошнота, нарушение аппетита и пр.) наблюдалась у 70 человек (30,2%). Реже всего пациентов беспокоили болевые ощущения. Головная боль была у 26 пациентов (11,2%), а боль в грудной клетке только у 33 пациентов (14,2% человек).

Уровень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови у здоровых добровольцев, больных туберкулезом до лечения и после окончания интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии, а также у пациентов в комплексной терапии которых использовали «Фосфоглив®», представлен в таблице (таблица).

Таблица

**Уровень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови**

Table

**The level of total plasma lysophospholipids**

	Здоровые добровольцы	Больные туберкулезом легких		
		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Уровень СЛФЛ	10,3 ± 0,3	8,4 ± 0,3	16,0 ± 0,3	7,2 ± 0,3
Статистическая значимость	$p_0 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_3 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий показателей лизофосфолипидов группы 1 по отношению к группе 2;  $p_2$  – достоверность различий показателей лизофосфолипидов группы 2 по отношению к группе 3;  $p_3$  – достоверность различий показателей лизофосфолипидов группы 1 по отношению к группе 3;  $p_0$  – достоверность различий показателей лизофосфолипидов здоровых добровольцев с больными туберкулезом.

Note:  $p_1$  – significance of differences in the indicators of lysophospholipids of group 1 in relation to group 2;  $p_2$  – significance of differences in the indicators of lysophospholipids of group 2 with respect to group 3;  $p_3$  – significance of differences in the indicators of lysophospholipids of group 1 with respect to group 3;  $p_0$  – significance of differences in the indicators of lysophospholipids of healthy volunteers with TB patients.

Полученные данные отражают особенности изменения липидного обмена у больных туберкулезом, как в следствии влияния туберкулезной инфекции, так и в следствии мембранодеструктивного действия противотуберкулезных препаратов первого ряда. У здоровых добровольцев уровень суммарных лизофосфолипидов в среднем составил 10,3%. У больных туберкулезом легких до начала химиотерапии (группа 1) данный показатель был ниже, чем у здоровых лиц и составлял 8,4% ( $p < 0,05$ ). Снижение уровня суммарных лизофосфолипидов плазмы крови можно объяснить адаптационными механизмами, связанными с подавлением активности клеточных фосфолипаз. Такая реакция обеспечивает накопление в мембранах клеток фосфатидилхолина при одновременном снижении мембранотоксичного лизофосфатидилхолина, и приводит к повышению стабилизации клеточных мембран [3]. Данный механизм является защитной реакцией организма в ответ на развивающийся казеозный процесс. После проведения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии уровень суммарных лизофосфолипидов в плазме крови значительно повышался. В группе 2 среднее значение СЛФЛ составило 16,0%. Данный показатель оказался достоверно выше аналогичного показателя у здоровых лиц и больных туберкулезом до начала химиотерапии (группа 1). Нежелательные побочные эффекты противотуберкулезных препаратов влияют в первую очередь на перестройку клеточных мембран. В ряде случаев такие эффекты начинают проявляться клинически или в изменении стандартных лабораторных исследований. Но наиболее ранним признаком побочных эффектов противотуберкулезной химиотерапии является мембранодеструктивный эффект, отражающийся в повышении суммарных лизофосфолипидов в плазме крови. Обнаружение повышенного уровня СЛФЛ требует проведения корректирующей терапии, заключающейся в подавлении активности фосфолипаз и повышении уровня фосфатидилхолина. Нами

был использован препарат «Фосфоглив®». В его состав входит глицирризиновая кислота, обладающая иммуностропным действием и способная подавлять активность клеточных фосфолипаз, а также фосфатидилхолин, необходимый для восстановления поврежденных клеточных мембран [3, 9]. В группе больных туберкулезом легких, у которых на фоне специфической противотуберкулезной терапии проводили корректирующую терапию с использованием фосфоглива (группа 3), уровень СЛФЛ составил 7,2%. В третьей группе данный показатель оказался наименьшим среди всех обследованных. Его значения были достоверно ниже не только по сравнению с больными не получавшими корректирующую терапию (группа 2), но и меньше по сравнению с больными до начала противотуберкулезного лечения (группа 1). Такое выраженное снижение уровня СЛФЛ плазмы крови свидетельствует о преодолении мембранодеструктивного эффекта противотуберкулезных препаратов первого ряда. Нормализация липидного спектра плазмы крови (уменьшение процентного содержания токсичных лизофосфолипидов) говорит о восстановлении липидного состава и функции клеточных мембран, повышении общей резистивности организма. Снижение уровня суммарных лизофосфолипидов ниже исходного уровня у больных туберкулезом способствует усилению адаптационных механизмов, направленных на стабилизацию клеточных мембран и повышает эффективность защитных механизмов.

**Заключение.** У больных туберкулезом легких до начала химиотерапии наблюдается пониженный уровень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови. Противотуберкулезная химиотерапия оказывает мембранодеструктивное действие, что сопровождается повышением уровня суммарных лизофосфолипидов плазмы крови. Проведение корректирующей терапии с использованием препарата «Фосфоглив®» позволяет снизить уровень суммарных лизофосфолипидов плазмы крови

и повысить общую резистивность организма.

### **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. Ипатова ОМ. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М.: Издательство ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН; 2005.

2. Sendeki AM, Poyton MF, Baxter AJ, et al. Supported Lipid Bilayers with Phosphatidylethanolamine as the Major Component. *Langmuir*. 2017;33(46):13423-13429. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b02323

3. Рясенский ДС, Асеев АВ, Эльгали АИ. Особенности липидного спектра мембран моноцитов у больных туберкулезом легких до лечения и на фоне приема противотуберкулезных препаратов. *Врач-аспирант*. 2017;6.4:458-463.

4. Российское общество фтизиатров: Клинические рекомендации [Электронный ресурс] [дата обращения 09.09.2019]. URL: <http://roftb.ru/structure/>

5. Степанова НА, Стрельцова ЕН, Галимзянов ХМ, и др. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(5):42-45. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-42-45>

6. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 2017;390(10092):415-423. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6)

7. Толстикова ГА, Балтика ЛА, Шульц ЭЭ, и др. Глицерризиновая кислота. *Биоорганическая химия*. 1997;23(9):691-709.

8. Рясенский ДС, Гришкина НА. Влияние гепатопротектора «Фосфоглив®» на фосфолипидный спектр мононуклеаров перифери-

ческой крови у больных туберкулезом легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(11):686-690. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-686-690

9. Джавадов АК, Зулев ГС, Клепикова ЭА. Определение классов липидов и подклассов фосфолипидов в биологических материалах методом тонкослойной хроматографии с последующей денситометрией. *Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов*. 2016;1(36):9-14.

10. Елисеева ИИ, Курышева СВ, Егорова ИИ. *Статистика*. М.: Проспект; 2015.

### **References**

1. Ipatova OM. Phosphogliv: mechanism of action and use in the clinic. M.: Publishing House of the Research Institute of Biomedical Chemistry RAMS; 2005. Russian.

2. Sendeki AM, Poyton MF, Baxter AJ, et al. Supported Lipid Bilayers with Phosphatidylethanolamine as the Major Component. *Langmuir*. 2017;33(46):13423-13429. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b02323

3. Riasenskii DS, Aseev AV, Elgali AI. Peculiarities of the lipid spectrum of monocyte membranes in patients with tuberculosis of lungs before treatment and on the background of receiving antitubercular preparations. *Vrach-aspirant*. 2017;6.4:458-463. Russian.

4. Russian Society of TB Specialists. Clinical recommendations [Internet] [cited 2019 Sep 9]. Russian. Available from: <http://roftb.ru/structure/>

5. Stepanova NA, Streltsova EN, Galimzyanov KM, et al. Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(5):42-45. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-42-45>

6. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 2017;390(10092):415-423. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6)

7. Tolstikov GA, Baltica LA, Schulz EE, et al. Glycyrrhizic acid. *Biorganicheskayakhimiya*. 1997;23(9):691-709. Russian.

8. Riasenskii DS, Grishkina NA. Influence of Phosphogliv® hepatoprotector on phospholipid spectrum of peripheral blood mononuclears in patients with tuberculosis of lungs. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(11):686-690. Russian. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-686-690

9. Javadov AK, Zulev GS, Klepikova EA. Determination of lipid classes and subclasses of phospholipids in biological materials by thin layer chromatography followed densitometry. *Tekhnologiyaitovarovedeniyeinno-vatsionnykh pishchevykh produktov*. 2016;1(36):9-14. Russian.

10. Eliseeva II, Kuryшева SV, Egorova II. *Statistics*. M.: Prospect; 2015. Russian.

Статья поступила в редакцию 25 ноября 2019 г.

Поступила после доработки 26 мая 2020 г.

Принята к печати 2 июля 2020 г.

Received 25 November 2019

Revised 26 May 2020

Accepted 2 July 2020

#### Информация об авторах

**Дмитрий Сергеевич Рясенский**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», г. Тверь, Российская Федерация, E-mail: meddim3@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8529-5255.

**Александр Владимирович Асеев**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой

фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», г. Тверь, Российская Федерация, E-mail: aseevalex@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6139-8700.

**Галина Мефодьевна Зубарева**, доктор биологических наук, заведующая кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», г. Тверь, Российская Федерация, E-mail: GMZubareva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9439-1158.

#### Information about the authors

**Dmitri S. Riasenskii**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Phthisiatrics, Tver State Medical University, Tver, Russia, E-mail: meddim3@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8529-5255.

**Aleksandr V. Aseev**, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Department of Phthisiatrics, Tver State Medical University, Tver, Russia, E-mail: aseevalex@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6139-8700.

**Galina M. Zubareva**, Doct. Sci. (Biology), Head of the Department of Chemistry, Tver State Medical University, Tver, Russia, E-mail: GMZubareva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9439-1158.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-8

УДК 616.89-008.441.42

# Избегающее ограничительное расстройство, связанное с приемом пищи – новая диагностическая категория расстройства пищевого поведения в DSM-V (аналитический обзор)

Л.И. Захарова 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,  
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация  
Автор для переписки: Л.И. Захарова ([lil.zakharova2015@yandex.ru](mailto:lil.zakharova2015@yandex.ru))

### Резюме

**Актуальность:** Избегающее ограничительное расстройство, приема пищи – Avoidant Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) было включено в DSM-V в 2013 году. Начинается расстройство в основном в возрасте 8-13 лет, коморбидно с расстройствами аутистического спектра, умственной отсталостью, генерализованным тревожным расстройством, вызывает потерю веса, ухудшение роста, трудности в социальной жизни и посещаемости школы. **Цель исследования:** Обобщение клинически значимой информации об ARFID для своевременной диагностики и терапии. **Материалы и методы:** Основное внимание уделялось литературе с момента введения ARFID (с 2012-2015 гг.) с использованием термина «избегающее / ограничительное расстройство при приеме пищи». В обзор включались статьи, из баз Web of Science, Scopus, PubMed. **Результаты:** Установлено, что в общей популяции среди детей в возрасте 8-13 лет 3,2% удовлетворяют диагностическим критериям ARFID. Среди детей и подростков, проходящих стационарное лечение с расстройствами пищевого поведения ARFID выявляется от 7,2% до 22,5% случаев. Дети и подростки с ARFID по своим социально-демографическим и клиническим характеристикам отличаются от тех, кто страдает нервной анорексией и нервной булимией. У них меньший вес, большая продолжительность болезни и большая вероятность возникновения сопутствующих соматических осложнений и психических расстройств. Симптомы ARFID многообразны: трудности с перевариванием определенных продуктов, отказ от определенных цветов или текстур пищи, употребление только очень маленьких порций, отсутствие аппетита или боязнь принимать пищу после пугающего приступа удушья или рвоты. Факторы риска

ARFID включают ряд биологических, психологических и социокультурных проблем. **Заключение:** При лечении требуется учитывать психический статус пациента, сочетание терапии с другим методами, восстановление веса, управление питанием. Важно вовлечение родителей в терапевтический процесс. Необходимо дальнейшее изучение избегающего ограничивающего расстройства, связанного с приемом пищи и его коморбидности с психическими нарушениями для выработки оптимальных подходов к терапии.

**Ключевые слова:** расстройства пищевого поведения; расстройства аутистического спектра; тревога; депрессия

**Для цитирования:** Захарова ЛИ. Избегающее ограничительное расстройство, связанное с приемом пищи – новая диагностическая категория расстройства пищевого поведения в DSM-V (аналитический обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):524-537. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-8

## Avoidant restrictive food intake disorder – a new diagnostic category in DSM-V (analytical review)

Lilia I. Zakharova 

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

*Correspondence author: Lilia I. Zakharova (lil.zakharova2015@yandex.ru)*

### Abstract

**Background:** Avoidant Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) was included in DSM-V in 2013. The disorder begins mainly at the age of 8-13. It is comorbid with autism spectrum disorders, mental retardation, generalized anxiety disorder, causes weight loss, impaired growth, difficulties in social life and school attendance. **The aim of the study:** The review aims to summarize clinically relevant information about ARFID for timely diagnosis and therapy. **Materials and methods:** The focus has been on the literature since the introduction of ARFID (from 2012-2015) using the term “avoidant/restrictive eating disorder”. The review included articles from Web of Science, Scopus, Pub Med. **Results:** The 3.2% of children aged 8-13 years satisfy the diagnostic criteria of ARFID. In children and adolescents undergoing inpatient treatment with eating disorders ARFID was detected from 7.2% to 22.5% of cases. Children and adolescents with ARFID differ in their socio-demographic and clinical characteristics from those who suffer from anoxia nervosa and bulimia nervosa. They have a lesser weight, a longer duration of the disease and a greater likelihood of concomitant somatic complications and mental disorders. The symptoms of ARFID are manifold: difficulties in digesting certain foods, refusing certain colors or textures of food, eating only very small portions, lack of appetite or fear of eating after a frightening attack of suffocation or vomiting. ARFID risk factors include a number of biological, psychological, and sociocultural issues. **Conclusion:** During treatment, it is required to take into account the patient’s mental status, combination of therapy with other methods, weight recovery, and nutrition management. It is important to involve parents in the therapeutic process.

Further study of the avoiding restrictive food intake disorder associated with eating and its comorbidity with mental disorders is needed in order to develop optimal approaches to therapy.

**Keywords:** eating disorders; autism spectrum disorders; anxiety; depression

**For citation:** Zakharova LI. Avoidant restrictive food intake disorder – a new diagnostic category in DSM-V (analytical review). Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):524-537. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-8

**Введение.** Понятие ARFID (Avoidant Restrictive Food Intake Disorder) – «Избегающее/ограничительное расстройство приема пищи» было введено в DSM 5 (307.59) в 2013 году. ARFID – это фактически переформулировка диагноза DSM-IV: «Расстройства питания младенческого или раннего детства». Он был расширен, чтобы включить гетерогенные нарушения питания, которые приводят к дефициту энергии или питания [1,2]. На пересечении расстройств пищевого поведения и питания ARFID характеризуется недостаточным питанием или потреблением калорий, приводящим к непреднамеренной потере веса, дефициту питательных веществ, добавкам (включая энтеральное питание) зависимость и / или значительное психосоциальное нарушение. В МКБ-10 [3] это расстройство может рассматриваться в рубрике F50.8 (другие расстройства приема пищи).

Выделяют 3 группы особенностей питания [4], которые приводят к симптомам ARFID и поэтому мотивируют отказ от пищи, каждый из которых имеет свои особенности:

1) ограниченное разнообразие питания, связанное с сенсорными особенностями (например, привередливость или придиристичность при приеме пищи);

2) ограниченное потребление пищи вследствие плохого аппетита или незначительного интереса к еде;

3) избегание употребления пищи как реакция на негативное событие, связанная с боязнью последствий приема пищи (изжога, рвота, чувство удушья).

Одно из самых значительных изменений в диагностике расстройства пищевого поведения [5] в DSM-5 заключались в

том, что расстройство питания в младенчестве или раннем детстве было переименовано в избегающее/ограничительное расстройство приема пищи (ARFID) и его критерии были значительно расширены [6] (DSM-V). Версия DSM-IV не смогла в полной мере описать характеристики, течение и исход расстройства питания, вызванного не стремлением похудеть, а иными причинами [7, 8]. Кроме того, было очевидно, что такое расстройство встречается не только у детей до 6 лет, а может присутствовать или сохраняться в зрелом возрасте [9]. Перечисленное послужило причиной включения в DSM-V избегающее/ограничительное расстройство приема пищи (ARFID).

**Цель обзора.** Обобщение клинически значимой информации об ARFID для своевременной диагностики и терапии данного расстройства.

**Материал и методы обзора.** Основное внимание уделялось литературе с момента введения ARFID (с 2012-2015 гг.) с использованием термина «избегающее / ограничительное расстройство при приеме пищи». В обзор включались статьи, индексируемые базами WebofScience, Scopus, PubMed.

**Результаты и их обсуждение.** Диагностическими критериями для ARFID согласно DSM-V [6] являются:

1. Нарушение питания / приема пищи (например, явное отсутствие интереса к еде или пище; избегание, основанное на сенсорных характеристиках пищи; беспокойство по поводу неблагоприятных последствий приема пищи), что проявляется в постоянном отказе удовлетворить соответствующие потребности в питании и /

или энергии, связанные с одним (или более) из следующего:

- Значительная потеря веса (или неспособность достичь ожидаемого увеличения веса или прерывистый рост у детей).
- Значительный дефицит питательных веществ.
- Зависимость от энтерального питания или пероральных пищевых добавок.
- Нарушение психосоциального функционирования.

2. Расстройство не объясняется нехваткой доступной пищи или культуральными запретами.

3. Нарушение питания происходит не только во время нервной анорексии или нервной булимии, и нет никаких свидетельств нарушения чувства своего веса или формы тела.

4. Нарушение питания не связано с сопутствующим заболеванием или другим психическим расстройством. Когда расстройство пищевого поведения происходит в контексте другого состояния или расстройства, тяжесть расстройства пищевого поведения превышает уровень, обычно связанный с состоянием или расстройством, и требует дополнительного клинического внимания.

Пациенты с ARFID, как правило, моложе, чем те, у кого диагностируется «нервная анорексия», или «нервная булимия» и отсутствуют симптомы искаженного восприятия образа тела, а также боязнь прибавки веса [10, 11, 12].

В настоящее время нет доказательных исследований, описывающих эту группу пациентов. Поэтому не известны этиологические факторы и клиническая динамика расстройства. Клиницисты сообщают, что пациенты с ARFID переносили эпизоды удушья или рвоты с последующим развитием боязни есть твердую пищу. В других случаях имело место ограниченное питание с раннего детства, боль в животе после приема пищи, которая в последующем уменьшала объем принимаемой пищи [13]. Поскольку ARFID является относительно новым диагнозом, многие врачи еще не знакомы с ним и не владеют

конкретными диагностическими критериями, которые определяют диагноз [14].

В аспекте клинической самостоятельности ARFID существуют различные точки зрения. Так одни авторы [11,15] в связи с ранним началом ARFID предполагают, что этот диагноз не самостоятельное расстройство, проблема, связанная с неправильным поведением родителей, чем первичным расстройством пищевого поведения. Существует и другая точка зрения [16], согласно которой – ARFID является психическим расстройством.

### **Распространенность ARFID**

Изучение распространенности ARFID при помощи опросника в начальной школе среди детей в возрасте 8-13 лет в Швейцарии показало, что 3,2% удовлетворяют диагностическим критериям ARFID [17].

Данные о распространенности ARFID среди детей и подростков, проходящих стационарное лечение с расстройствами пищевого поведения, различаются. Так, в одних исследованиях [18] приводятся цифры от 1,5% до 23%, в других – до 14% [19]. В психиатрическом стационаре ARFID у детей наблюдается в 5-13% случаев [20]. Среди пациентов с расстройством пищевого поведения ARFID выявляется от 7,2% до 17,4% [19,21], а у проходящих лечение в дневном стационаре – до 22,5% [22].

### **Клинические проявления ARFID**

ARFID в основном начинается в младенчестве или в детстве в возрасте 8-13 лет, вызывает потерю веса, ухудшение роста, трудности в социальной жизни и посещаемости школы [17].

Проявляется ARFID отсутствием аппетита или интереса к еде, резким ограничением количества съеденной пищи, придирчивым питанием – т.е. ограничением ассортимента предпочитаемых продуктов (с тенденцией к его сужению) и выбором для питания продуктов, обладающих определенной текстурой, что приводит к выраженной потере веса. Характерны жалобы на боли в животе, запоры, непереносимость холода и иные расплывчатые и по-

лиморфные проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта во время приема пищи, которые не подтверждаются при клинических и инструментальных обследованиях. Отмечается страх удушья или рвоты во время еды, но нет никаких нарушений образа тела или боязни прибавки в весе.

Дети и подростки с ARFID демографически и клинически отличаются от тех, кто страдает нервной анорексией и нервной булимией. Они имеют значительно меньший вес при более длительной болезни и большую вероятность возникновения сопутствующих соматических осложнений и многообразных психических расстройств. Так среди пациентов с ARFID были лица с избирательным питанием с раннего детства (28,7%), генерализованным тревожным расстройством (21,4%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (19,4%), некоторые обнаруживали в анамнезе рвоту, или удушье (13,2%) и пищевую аллергию (4,1%). Пациенты с ARFID чаще, чем с нервной анорексией или булимией [19] имели сопутствующее соматическое заболевание (55% против 10%), тревожное расстройство (58% против 35%-33%) и реже обнаруживали симптомы расстройств настроения (19% против 31% – 58%). Кроме того, пациенты с ARFID по сравнению с анорексией [18], имеют большую вероятность коморбидных психических расстройств (обсессивно-компульсивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, расстройства аутистического спектра, расстройство обучения и когнитивные нарушения).

Диагноз ARFID устанавливается в случаях, когда симптомы нарушений приема пищи не соответствуют критериям для традиционных диагнозов расстройства пищевого поведения, но которые, тем не менее, испытывают клинически значимую борьбу с едой. Симптомы ARFID нередко выявляются в детстве [23] и присутствуют или сохраняются в зрелом возрасте. Люди ограничивают ассортимент своих предпочтительных продуктов, иногда исключая и отказываясь от целых групп продуктов и /

или избегая пищи различной текстуры и даже температуры. Высокий уровень сопутствующих психиатрических и медицинских симптомов, по-видимому, интерпретируется в основном как последствия, а не как причины расстройства, хотя DSM-5 отмечает, что заболевание желудочно-пищеводного рефлюкса или удушье в анамнезе могут способствовать расстройству.

Проблемы с питанием, когда может устанавливаться диагноз ARFID, многообразны: это трудности с перевариванием определенных продуктов, отказ от определенных цветов или текстур пищи, употребление только очень маленьких порций, отсутствие аппетита или боязнь принимать пищу после пугающего приступа удушья или рвоты.

Нередко человек с ARFID не может получать достаточное количество калорий в результате ограничений, и, в конечном итоге, худеет. У людей с ARFID могут быть проблемы в школе или на работе из-за проблем с питанием – таких как отказ от рабочих обедов, невыполнение школьных заданий из-за времени, необходимого для еды, избегание встреч с друзьями на мероприятиях где еда присутствует. При отсутствии адекватного лечения ARFID может привести к задержке роста, дефициту питательных веществ и нарушению психосоциального функционирования [24].

Поскольку как анорексия, так и ARFID связаны с неспособностью удовлетворить потребности в питании, оба расстройства имеют сходные физические признаки и медицинские последствия. К ним относятся неспецифические и полиморфные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (боль, спазмы, расстройство стула, гастроэзофагиальный рефлюкс и т.д.), нарушение менструального цикла у лиц женского пола (вплоть до аменореи), изменение лабораторных показателей крови (анемия, низкий уровень гормонов щитовидной железы, низкий уровень калия). Характерны астения (утомляемость, трудности с концентрацией внимания, голово-

кружение, проблемы со сном), периодические обмороки, мышечная слабость, нарушение терморегуляции, ознобы. Становятся сухими и ломкими волосы и ногти. Возможны отеки нижних конечностей.

### **Факторы риска формирования ARFID**

Как и при всех расстройствах пищевого поведения, факторы риска для ARFID включают целый ряд биологических, психологических и социокультурных проблем. Эти факторы могут по-разному взаимодействовать у разных людей, что означает, что два человека с одним и тем же расстройством пищевого поведения могут иметь очень разные взгляды, переживания и симптомы.

Факторами риска формирования ARFID могут быть (DSM-5): расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), хотя встречаются случаи и без психиатрического диагноза [25]. Поэтому считают, что ARFID не следует относить исключительно к сопутствующему заболеванию [26]. У некоторых людей с ARFID может развиваться другое расстройство пищевого поведения, такое как анорексия или булимия. У детей ограничение в приеме пищи может быть основано на сенсорных ее характеристиках в 60,9% случаев [17]. Данный вид расстройства чаще встречается у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра.

Аффективные расстройства настроения, тревожные расстройства, депрессивные или биполярные симптомы, обсессивно-компульсивные нарушения, могут вызывать избегание приема пищи или избирательное питание, особенно у детей старшего возраста или подростков [19]. Избегание пищи часто происходит от условного отрицательного ответа после неприятных переживаний, таких как удушье или рвота (до 15,2%) случаев [17].

У некоторых пациентов избегающее/ограничительное расстройство приема пищи может возникнуть из-за отсутствия интереса к еде [17] или из-за отсутствия чувства голода [6].

Физиологические условия, такие как желудочно-кишечные проблемы (например, рефлюкс), также могут увеличить риск избегания или ограничения пищи [27].

Существенное значение в формировании ARFID имеет микросоциальное окружение. Матери детей с расстройствами питания, как правило, непредсказуемы, неконтролируемы, навязчивы, склонны к наказаниям, злы и враждебны, менее ласковы, менее гибкие, часто используют насильственное кормление и испытывают трудности в распознавании эмоций ребенка [28, 29, 30]. Имеются наблюдения [31], что воспитатели часто имели расстройства пищевого поведения, страдали депрессией, тревогой или обнаруживали другие проблемы с психическим здоровьем.

Семейная тревога, дефицит взаимодействия между родителями и ребенком из-за психопатологии родителей (например, расстройство пищевого поведения матери) или неправильное толкование поведения ребенка также может способствовать развитию или поддержанию расстройства [6].

### **Подходы к лечению пациентов с ARFID**

Общенационального консенсуса в отношении путей оказания помощи при ARFID на текущий момент не существует, и поэтому пациенты, как правило, обращаются в основные службы охраны психического здоровья детей и подростков, а также специализированные службы по борьбе с расстройствами питания [24].

При лечении ARFID, как правило, требуется госпитализация с более длительными сроками, чем у пациентов с другими расстройствами пищевого поведения, приводящими к госпитализации [22, 32, 33].

Критериями, требующими госпитализации пациента с ARFID [34, 35] являются симптомы, аналогичные симптомам нервной анорексии (брадикардия, ортостатическая гипотензия, электролитные нарушения), а также малый вес – ниже 80% от нормы или потеря более 20% массы тела [36].

Большинство методов лечения пациентов с ARFID включают медицинские и психологические вмешательства, а также рекомендации по питанию [14]. Процедуры лечения должны начинаться с оценки риска, постановки целей и здоровья или психообразование. Психообразование должно сосредоточиться как на физических, так и на психологических последствиях ARFID [37].

Выбор способа терапии зависит от оценки возможных последствий отказа от пищи или ограничения ее потребления, потери веса, дефицита роста, связанными с этим дистрессом и ухудшением социального и эмоционального функционирования [29].

Как и во многих случаях, изменение схемы питания без какого-либо ограничения не является ни реалистичным, ни желательным, поэтому терапевт должен, прежде всего, стремиться минимизировать физический или пищевой риск, изменяя поведение людей через управление тревогой, пробуя новые продукты и расширяя диетическое потребление [29].

У некоторых пациентов с ARFID имеется высокий риск развития анорексии. Поэтому в процессе лечения следует тщательно контролировать динамику психического состояния пациента и своевременное реагирование на смену ведущей психопатологической симптоматики [21].

В аспекте терапии при ARFID предлагается [38] комбинация фармакотерапии с основным упором на восстановление веса, управление питанием и психотерапевтические вмешательства. При лечении детей в процесс также должны быть вовлечены родители. Поведенческая терапия, систематическая десенсибилизация, когнитивно-поведенческая терапия с когнитив-

ной реструктуризацией, управление тревогой и семейные вмешательства оказались наиболее полезными психотерапевтическими вмешательствами. При этом важно своевременно выявить симптомы-мишени как для психофармакотерапии, так и для психотерапии. Важно своевременно выявить симптомы депрессии и тревоги и назначить соответствующую терапию [22].

На сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по психофармакотерапии при ARFID. Главной целью, как правило, является восстановление здорового веса пациента и снижение уровня дистресса и тревоги, связанных с приемом пищи [39]. В этом аспекте показано назначение анксиолитиков и атарактиков. Важно указать, что использование психофармакологических препаратов должно быть в комплексе с другими подходами к лечению (включая поведенческую психотерапию) и междисциплинарными вмешательствами.

Бензодиазепины (например, лоразепам) могут быть рассмотрены для некоторых крайне напряженных пациентов в (очень) краткосрочные периоды, чтобы уменьшить беспокойство, связанное с едой; например, при внедрении системы плана питания.

Ципрогептадин был идентифицирован как безопасный и эффективный для применения у детей младшего возраста, испытывающих трудности с питанием, связанные с низким аппетитом [11].

Оланзапин в низкой дозировке использовался для уменьшения беспокойства, стимулирования аппетита и облегчения процесса приема пищи у молодых пациентов с ARFID. Одно недавнее исследование даже упоминает о пользе использования D-циклосерина чтобы помочь в вмешательствах воздействия при тревожных расстройствах [40].

При депрессивных расстройствах, коморбидных ARFID в педиатрической практике затруднительно применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин, сертралин), что связано с некоторыми их по-

тенциальными побочными эффектами, особенно в начале лечения (тошнота, рвота, снижение аппетита). Они могут усугубить трудности с приемом пищи у пациента с ARFID. В этих случаях предпочтительно использовать Миртазапин [4], не только снижающий тревогу и улучшающий сон, но и уменьшающий тошноту, помогающий испытывать чувство голода и улучшающий процесс пищеварения.

Терапевтические последствия ARFID до конца не изучены и требуют исследования. Тем не менее, признание ARFID в DSM-5 будет стимулировать дальнейшие исследования его характеристик и обеспечит разработку подходов к лечению и выяснению долгосрочного прогноза [19].

#### Диагностика ARFID

Для диагностики ARFID у лиц от 8 до 13 лет используется опросник [41] «Eating Disorders in Youth Questionnaire» (EDY-Q – Опросник расстройств пищевого поведения у молодежи) – это анкета, включающая 14 пунктов-утверждений для оценки ограничительных нарушений питания с ранним началом посредством само-

отчета. Утверждения основаны на критериях «Избегающего/ограничительного расстройства приема пищи (ARFID) согласно DSM-5; критериях GreatOrmondStreet; и литературе о ранних ограничительных нарушениях питания. Из четырнадцати утверждений, двенадцать охватывают симптоматику ARFID, включая три его подвида предложенных варианта [28], эмоциональное расстройство, связанное с избеганием пищи (FAED), избирательное питание (SE) и функциональную дисфагию (FD). Два дополнительных пункта кратко касаются расстройства, связанного с поеданием несъедобных вещей и расстройства руминации, двух других ранних расстройств питания, описанных в DSM-5. Перевод опросника приводится ниже.

#### Инструкция

Пожалуйста, прочитайте следующие утверждения и обозначьте  в той ячейке, которая соответствует описанию Вашего отношения к пище в наибольшей степени (от 0 – совершенно не верно, до 6 – абсолютно верно) (таблица).

Таблица

### Опросник расстройств пищевого поведения у молодежи

Table

#### Eating Disorders in Youth Questionnaire

№ п/п	Вопросы	Ответы						
		0	1	2	3	4	5	6
1	Если бы мне разрешили, я бы не ел	0	1	2	3	4	5	6
2	Еда / пища меня не интересует	0	1	2	3	4	5	6
3	Я не ем, когда мне грустно, когда я переживаю или испытываю тревогу	0	1	2	3	4	5	6
4	Другие люди думают, что я вешу слишком мало	0	1	2	3	4	5	6
5	Я бы хотел весить больше	0	1	2	3	4	5	6
6	Я чувствую себя толстым, даже если другие люди не согласны со мной.	0	1	2	3	4	5	6
7	Пока я не выгляжу слишком толстым или не вешу слишком много, все остальное не имеет значения	0	1	2	3	4	5	6
8	Я придирчивый едок	0	1	2	3	4	5	6
9	Я не люблю пробовать новую еду	0	1	2	3	4	5	6
10	Я боюсь удушья или рвоты во время приема пищи	0	1	2	3	4	5	6
11	Я боюсь глотать еду	0	1	2	3	4	5	6
12	Я не люблю пробовать еду со специфическим запахом, вкусом, внешним видом или определенной консистенцией (например, хрустящую или мягкую)	0	1	2	3	4	5	6
13	Мне нравится есть вещи, которые не предназначены для еды (например, песок)	0	1	2	3	4	5	6
14	Я срыгиваю пищу, которую уже проглотил	0	1	2	3	4	5	6

## Интерпретация

Каждый пункт оценивается по 7-балльной шкале в диапазоне от 0 = никогда до 6 = всегда. Эти пункты охватывают три варианта ARFID, эмоциональное расстройство, связанное с избеганием пищи (пункты 1-3), избирательное питание (пункты 8, 9 и 12) и функциональную дисфагию (пункты 10 и 11). Кроме того, оцениваются воспринимаемые проблемы с весом при слишком малой массе тела (пункты 4 и 5), относящиеся к неспособности удовлетворить соответствующие потребности в энергии при ARFID. Искаженные представления о весе или форме тела (пункты 6 и 7) оцениваются как критерий исключения ARFID. Из EDY-Q могут быть получены следующие оценки:

1. Общий средний балл (пункты 1-5 и 8-12).

2. Все следующие показатели должны были соблюдаться при указанных пороговых значениях, чтобы подтвердить наличие симптомов ARFID в соответствии с DSM-5:

- По крайней мере, один из вариантов ARFID на основе DSM-5 (пункты 2, 10, 12) оценивается, по крайней мере, как «часто» ( $\geq 4$ ).

- Проблемы с весом (пункт 4) регистрируются как минимум часто ( $\geq 4$ ).

- Искаженные представления о весе или форме (пункты 6 и 7) сообщаются реже, чем иногда ( $< 3$ ).

3. Пункты, касающиеся расстройства, связанного с поеданием несъедобных вещей (пункт 13) и расстройства руминации (пункт 14), можно оценить описательно.

## Дифференциальная диагностика ARFID

При наличии других психических расстройств [42], которые могут быть фактором риска для ARFID (тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства с дефицитом внимания и расстройства аутистического спектра), диагноз ARFID можно ставить

только в том случае, если само нарушение питания вызывает значительные клинические нарушения, требующие вмешательства, выходящего за рамки того, что обычно требуется для другого состояния. Точно так же у людей желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (гастроэзофагеальный рефлюкс), могут развиваться нарушения питания, но диагноз ARFID следует выставлять только тогда, когда они требуют значительного лечения сверх того, которое необходимо для желудочно-кишечных проблем.

**Заключение.** Таким образом, можно обобщить, что в общей популяции 3,2% детей в возрасте 8-13 лет удовлетворяют диагностическим критериям ARFID. Среди детей и подростков, проходящих стационарное лечение с расстройствами пищевого поведения, ARFID выявляется от 7,2% до 22,5% случаев. Дети и подростки с ARFID по своим социально-демографическим и клиническим характеристикам отличаются от тех, кто страдает нервной анорексией и нервной булимией. У них меньший вес, большая продолжительность болезни и большую вероятность возникновения сопутствующих соматических осложнений и психических расстройств. Симптомы ARFID многообразны: трудности с перевариванием определенных продуктов, отказ от определенных цветов или текстур пищи, употребление только очень маленьких порций, отсутствие аппетита или боязнь принимать пищу после пугающего приступа удушья или рвоты. Факторы риска ARFID включают ряд биологических, психологических и социокультурных проблем.

При лечении необходимо учитывать психический статус пациента, требуется сочетание фармакотерапии с другими, немедикаментозными методами, восстановление веса, управление питанием. Важно вовлечение родителей в терапевтический процесс. Необходимо дальнейшее изучение избегающего ограничивающего расстройства, связанного с приемом пищи и его коморбидности с психическими нару-

шениями для выработки оптимальных подходов к терапии.

### 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 author has no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Todd K. Eating Disorders: Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. Today's Dietitian. 2015;17(10):70.
2. Kennedy GA, Wick MR, Keel PK. Eating disorders in children: is avoidant-restrictive food intake disorder a feeding disorder or an eating disorder and what are the implications for treatment? F1000Research. 2018;7:88. DOI: 10.12688/f1000research.13110.1
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [Internet]. 10th Revision. 2016 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
4. Naviaux A-F. Management of ARFID (avoidant restrictive food intake disorder) in a 12-year-old on a paediatric ward in a general hospital: use of mirtazapine, partial hospitalisation model and family based therapy. Psychiatria Danubina. 2019;31(Suppl 3):421-426.
5. Norris ML, Katzman DK. Change Is Never Easy, but It Is Possible: Reflections on Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder Two Years After Its Introduction in the DSM-5. Journal of Adolescent Health. 2015;57(1):8-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.021>
6. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association and American Psychiatric Publishing; 2013.
7. Norris ML, Spettigie WJ, Katzman DK. Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2016;12:213-8. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S82538>
8. Waller G. ARFID: old wine in a new bottle? Commentary on... avoidant/restrictive food intake disorder. BJ Psych Advances. 2019;25(2):99-100. DOI: <https://doi.org/10.1192/bja.2018.73>
9. Fitzgerald M, Frankum B. Food avoidance and restriction in adults: a cross-sectional pilot study comparing patients from an immunology clinic to a general practice. Journal of Eating Disorders. 2017;5:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40337-017-0160-4>
10. Madden S, Morris A, Zrynski YA, et al. Burden of eating disorders in 5e13-year-old children in Australia. The Medical Journal of Australia. 2009;190(8):410-414. DOI: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02487.x>
11. Bryant-Waugh R. Feeding and Eating Disorders in Children. Psychiatric Clinics of North America. 2019;42(1):157-167. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.005>
12. Nicholls DE, Lynn R, Viner RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. The British Journal of Psychiatry. 2011;198(4):295-301. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.081356>
13. Watkins B, Lask B. Eating disorders in school-aged children. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2002;11(2):185-199. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1056-4993\(01\)00003-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1056-4993(01)00003-7)
14. Katzman DK, Stevens K, Norris M. Redefining feeding and eating disorders: What is avoidant/restrictive food intake disorder? Paediatrics and Child Health. 2014;19(8):445-446. DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/19.8.445>
15. Lucarelli J, Pappas D, Welchons L. Autism Spectrum Disorder and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics. 2017;38(1):79-80. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000362
16. Sharp WG, Volkert VM, Scahill L, et al. A Systematic Review and MetaAnalysis of Intensive Multidisciplinary Intervention for Pediatric Feeding Disorders: How Standard Is the Standard of Care? The Journal of Pediatrics. 2017;181:116-124.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.002>
17. Kurz S, van Dyck Z, Dremmel D, et al. Early-onset restrictive eating disturbances in primary school boys and girls. European Child and Adolescent Psychiatry. 2015;24(7):779-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0622-z>

18. Katzman DK, Norris ML, Zucker N. Avoidant restrictive food intake disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*. 2019;42(1):45-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.003>
19. Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a “new disorder” in DSM-5. *Journal of Adolescent Health*. 2014;55(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.11.013>
20. Spicer L, Strudwick K, Kelly V. GP82 Prevalance rates for avoidant restrictive food intake disorder (ARFID) in tertiary feeding clinic in UK. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104:A63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.148>
21. Norris ML, Robinson A, Obeid N, et al. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: A descriptive study. *Journal of Eating Disorders*. 2014;47(5):495-499. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.22217>
22. Nicely T, Lane-Loney S, Masciulli E, et al. Prevalence and characteristics of ARFID in a cohort of young patients in day treatment for eating disorders. *Journal of Eating Disorders*. 2014;2:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40337-014-0021-3>
23. Clemens R. ARFID: A new eating disorder classification. *Food technology*. 2015;69(9):20.
24. Coglani L, Otasowie J. Avoidant/restrictive food intake disorder: what do we know so far? *BJ Psych Advances*. 2019;25(2):90-98. DOI: <https://doi.org/10.1192/bja.2018.48>
25. Williams KE, Gibbons BG, Schreck KA. Comparing selective eaters with and without developmental disabilities. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2005;17(3):299-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10882-005-4387-7>
26. Williams KE, Hendy HM, Field DG, et al. Implications of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) on children with feeding problems. *Children's Health Care*. 2012;44(4):307-21. DOI: <https://doi.org/10.1080/02739615.2014.921789>
27. Kenney L, Walsh T. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID). *Defining ARFID. Eating Disorders Review*. 2013;24(3):1-4.
28. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, et al. Feeding and eating disorders in childhood. *International Journal of Eating Disorders*. 2010;43(2):98-111. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.20795>
29. Bryant-Waugh R. Avoidant restrictive food intake disorder: An illustrative case example. *International Journal of Eating Disorders*. 2013;46(5):420-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eat.22093>
30. Ammaniti M, Ambrozzi AM, Lucarelli L, et al. Malnutrition and Dysfunctional Mother-Child Feeding Interactions: Clinical Assessment and Research Implications. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(3):259-271. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2004.10719369>
31. Coulthard H, Harris G. Early food refusal: the role of maternal mood. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2003;21(4):335-45. DOI: <https://doi.org/10.1080/02646830310001622097>
32. Pinhas L, Morris A, Crosby RD, et al. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: a Canadian paediatric surveillance program study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2011;165(10):895-899. DOI: [10.1001/archpediatrics.2011.145](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.145)
33. Strandjord SE, Sieke EH, Richmond M, et al. Avoidant/restrictive food intake disorder: illness and hospital course in patients hospitalized for nutritional insufficiency. *Journal of Adolescent Health*. 2015;57(6):673-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.08.003>
34. Schwartz BI, Mansbach JM, Marion JG, et al. Variations in admission practices for adolescents with anorexia nervosa: a North American sample. *Journal of Adolescent Health*. 2008;43(5):425-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.04.010>
35. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, et al. Position paper of the society for adolescent health and medicine: Medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults references. *Journal of Adolescent Health*. 2015;56(1):121-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.259>
36. Cooney M, Lieberman M, Guimond T, et al. Clinical and psychological features of children and adolescents diagnosed with avoidant/restrictive food intake disorder in a pediatric tertiary care eating disorder program: a de-

scriptive study. *Journal of Eating Disorders*. 2018;6:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0193-3>

37. King LA, Urbach JR, Stewart KE. Illness anxiety and avoidant/restrictive food intake disorder: Cognitive-behavioral conceptualization and treatment. *Eating Behaviors*. 2015;19:106-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.05.010>

38. Dömötör ST, Cserép M. Treatment methods of avoidant/restrictive food intake disorder: Review with therapeutic implications. *Psihijatrijadas*. 2017;49(1):5-24. DOI: <https://doi.org/10.5937/PsihDan1701005D>

39. Thomas JJ, Brigham KS, Sally ST, et al. Case 16. 18-2017: An 11-year-old girl with difficulty eating after a choking incident. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:2377-2386. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc1616394>

40. Sharp WG, Allen AG, Stubbs KH, et al. Successful pharmacotherapy for the treatment of severe feeding aversion with mechanistic insights from cross-species neuronal remodeling. *Translational Psychiatry*. 2017;7:e1157. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2017.126>

41. Hilbert A, van Dyck Z. *Eating Disorders in Youth-Questionnaire* [Internet]. University of Leipzig; 2016 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-197246>

42. Timimi S, Douglas J, Tsiftopoulou K. Selective eaters: a retrospective case note study. *Child: Care, Health and Development*. 1997;23(3):265-278. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.1997.tb00968.x>

### References

1. Todd K. *Eating Disorders: Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*. Today's Dietitian. 2015;17(10):70.

2. Kennedy GA, Wick MR, Keel PK. Eating disorders in children: is avoidant-restrictive food intake disorder a feeding disorder or an eating disorder and what are the implications for treatment? *F1000Research*. 2018;7:88. DOI: [10.12688/f1000research.13110.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.13110.1)

3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [Internet]. 10th Revision. 2016 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>

4. Naviaux A-F. Management of ARFID (avoidant restrictive food intake disorder) in a 12-year-old on a paediatric ward in a general hospi-

tal: use of mirtazapine, partial hospitalisation model and family based therapy. *Psychiatra Danubina*. 2019;31(Suppl 3):421-426.

5. Norris ML, Katzman DK. Change Is Never Easy, but It Is Possible: Reflections on Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder Two Years After Its Introduction in the DSM-5. *Journal of Adolescent Health*. 2015;57(1):8-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.021>

6. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th edition. DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association and American Psychiatric Publishing; 2013.

7. Norris ML, Spettigue WJ, Katzman DK. Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:213-8. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S82538>

8. Waller G. ARFID: old wine in a new bottle? Commentary on... avoidant/restrictive food intake disorder. *BJ Psych Advances*. 2019;25(2):99-100. DOI: <https://doi.org/10.1192/bja.2018.73>

9. Fitzgerald M, Frankum B. Food avoidance and restriction in adults: a cross-sectional pilot study comparing patients from an immunology clinic to a general practice. *Journal of Eating Disorders*. 2017;5:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40337-017-0160-4>

10. Madden S, Morris A, Zrynski YA, et al. Burden of eating disorders in 5e13-year-old children in Australia. *The Medical Journal of Australia*. 2009;190(8):410-414. DOI: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02487.x>

11. Bryant-Waugh R. *Feeding and Eating Disorders in Children*. *Psychiatric Clinics of North America*. 2019;42(1):157-167. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.005>

12. Nicholls DE, Lynn R, Viner RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. *The British Journal of Psychiatry*. 2011;198(4):295-301. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.081356>

13. Watkins B, Lask B. Eating disorders in school-aged children. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2002;11(2):185-199. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1056-4993\(01\)00003-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1056-4993(01)00003-7)

14. Katzman DK, Stevens K, Norris M. Redefining feeding and eating disorders: What is avoidant/restrictive food intake disorder? *Paediat-*

rics and Child Health. 2014;19(8):445-446. DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/19.8.445>

15. Lucarelli J, Pappas D, Welchons L. Autism Spectrum Disorder and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2017;38(1):79-80. DOI: [10.1097/DBP.0000000000000362](https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000362)

16. Sharp WG, Volkert VM, Scahill L, et al. A Systematic Review and MetaAnalysis of Intensive Multidisciplinary Intervention for Pediatric Feeding Disorders: How Standard Is the Standard of Care? *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:116-124.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.002>

17. Kurz S, van Dyck Z, Dremmel D, et al. Early-onset restrictive eating disturbances in primary school boys and girls. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;24(7):779-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0622-z>

18. Katzman DK, Norris ML, Zucker N. Avoidant restrictive food intake disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*. 2019;42(1):45-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.003>

19. Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a “new disorder” in DSM-5. *Journal of Adolescent Health*. 2014;55(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.11.013>

20. Spicer L, Strudwick K, Kelly V. GP82 Prevalance rates for avoidant restrictive food intake disorder (ARFID) in tertiary feeding clinic in UK. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104:A63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.148>

21. Norris ML, Robinson A, Obeid N, et al. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: A descriptive study. *Journal of Eating Disorders*. 2014;47(5):495-499. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.22217>

22. Nicely T, Lane-Loney S, Masciulli E, et al. Prevalence and characteristics of ARFID in a cohort of young patients in day treatment for eating disorders. *Journal of Eating Disorders*. 2014;2:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40337-014-0021-3>

23. Clemens R. ARFID: A new eating disorder classification. *Food technology*. 2015;69(9):20.

24. Coglans L, Otasowie J. Avoidant/restrictive food intake disorder: what do we know so far? *BJ Psych Advances*. 2019;25(2):90-98. DOI: <https://doi.org/10.1192/bja.2018.48>

25. Williams KE, Gibbons BG, Schreck KA. Comparing selective eaters with and without developmental disabilities. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2005;17(3):299-309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10882-005-4387-7>

26. Williams KE, Hendy HM, Field DG, et al. Implications of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) on children with feeding problems. *Children's Health Care*. 2012;44(4):307-21. DOI: <https://doi.org/10.1080/02739615.2014.921789>

27. Kenney L, Walsh T. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID). *Defining ARFID. Eating Disorders Review*. 2013;24(3):1-4.

28. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, et al. Feeding and eating disorders in childhood. *International Journal of Eating Disorders*. 2010;43(2):98-111. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.20795>

29. Bryant-Waugh R. Avoidant restrictive food intake disorder: An illustrative case example. *International Journal of Eating Disorders*. 2013;46(5):420-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eat.22093>

30. Ammaniti M, Ambrozzi AM, Lucarelli L, et al. Malnutrition and Dysfunctional Mother-Child Feeding Interactions: Clinical Assessment and Research Implications. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(3):259-271. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2004.10719369>

31. Coulthard H, Harris G. Early food refusal: the role of maternal mood. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2003;21(4):335-45. DOI: <https://doi.org/10.1080/02646830310001622097>

32. Pinhas L, Morris A, Crosby RD, et al. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: a Canadian paediatric surveillance program study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2011;165(10):895-899. DOI: [10.1001/archpediatrics.2011.145](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.145)

33. Strandjord SE, Sieke EH, Richmond M, et al. Avoidant/restrictive food intake disorder: illness and hospital course in patients hospitalized

for nutritional insufficiency. *Journal of Adolescent Health*. 2015;57(6):673-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.08.003>

34. Schwartz BI, Mansbach JM, Marion JG, et al. Variations in admission practices for adolescents with anorexia nervosa: a North American sample. *Journal of Adolescent Health*. 2008;43(5):425-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.04.010>

35. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, et al. Position paper of the society for adolescent health and medicine: Medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults references. *Journal of Adolescent Health*. 2015;56(1):121-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.259>

36. Cooney M, Lieberman M, Guimond T, et al. Clinical and psychological features of children and adolescents diagnosed with avoidant/restrictive food intake disorder in a pediatric tertiary care eating disorder program: a descriptive study. *Journal of Eating Disorders*. 2018;6:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0193-3>

37. King LA, Urbach JR, Stewart KE. Illness anxiety and avoidant/restrictive food intake disorder: Cognitive-behavioral conceptualization and treatment. *Eating Behaviors*. 2015;19:106-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.05.010>

38. Dömötör ST, Cserép M. Treatment methods of avoidant/restrictive food intake disorder: Review with therapeutic implications. *Psihijatrijadas*. 2017;49(1):5-24. DOI: <https://doi.org/10.5937/PsihDan1701005D>

39. Thomas JJ, Brigham KS, Sally ST, et al. Case 16. 18-2017: An 11-year-old girl with difficulty eating after a choking incident. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:2377-2386. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc1616394>

40. Sharp WG, Allen AG, Stubbs KH, et al. Successful pharmacotherapy for the treatment of severe feeding aversion with mechanistic insights from cross-species neuronal remodeling. *Translational Psychiatry*. 2017;7:e1157. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2017.126>

41. Hilbert A, van Dyck Z. Eating Disorders in Youth-Questionnaire [Internet]. University of Leipzig; 2016 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-197246>

42. Timimi S, Douglas J, Tsiftopoulou K. Selective eaters: a retrospective case note study. *Child: Care, Health and Development*. 1997;23(3):265-278. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.1997.tb00968.x>

Статья поступила в редакцию 16 июня 2020 г.  
Поступила после доработки 2 сентября 2020 г.  
Принята к печати 15 сентября 2020 г.

Received 16 June 2020

Revised 2 September 2020

Accepted 15 September 2020

#### Информация об авторе

**Лилия Ивановна Захарова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [lil.zakharova2015@yandex.ru](mailto:lil.zakharova2015@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-2964-8364.

#### Information about the author

**Lilia I. Zakharova**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Psychiatry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: [lil.zakharova2015@yandex.ru](mailto:lil.zakharova2015@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-2964-8364.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-9

УДК 617.735-007.23

# Психоэмоциональный статус пожилых пациентов с катарактой

Е.В. Попова 

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  
Автор для переписки: Е.В. Попова (*vitalaxen@mail.ru*)

## Резюме

**Актуальность:** Среди офтальмологических патологий в пожилом и старческом возрасте высокую распространённость имеет катаракта. В современных условиях катаракта выступает ведущей причиной потери зрения в пожилом возрасте и может способствовать развитию тревожно-депрессивных нарушений, которые практически не изучены среди данного контингента. **Цель исследования:** Изучение тревожно-депрессивных расстройств у больных катарактой пожилого возраста. **Материалы и методы:** Обследовано 84 больных 60-74 лет с катарактой на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова». Контролем служили 85 больных аналогичного возраста без катаракты. Были оценены личностная тревожность – по тесту Спилбергера-Ханина, депрессивный статус – по шкале CenterforEpidenuologicStudies-Depression. Достоверность различий определяли по критерию U-Манна-Уитни. **Результаты:** Установлено, что развитие и формирование зрелой катаракты в пожилом возрасте характеризуется более частым возникновением депрессивных нарушений. Величина среднего балла депрессивного статуса у больных 60-74 лет с катарактой составляет  $22,8 \pm 1,2$  балла, тогда как у пациентов аналогичного возраста без катаракты его величина статистически достоверно ниже и составляет  $17,4 \pm 0,9$  балла. Среди пожилых без катаракты отсутствие депрессивных нарушений наблюдалось у 85,9% тогда как у пациентов пожилого возраста с катарактой этот показатель был существенно ниже и составлял 23,8%. Наряду с этим среди пациентов 60-74 лет с катарактой достоверно большую часть составляют больные с депрессивным состоянием, а именно 20,2% против 5,9% в контрольной группе. Ухудшение психоэмоционального статуса пациентов пожилого возраста с катарактой обусловлено также изменением личностной тревожности. Уровень личностной тревожности статистически значимо выше в основной группе ( $45,9 \pm 1,6$  балла) и соответствует среднему уровню, а в возрастном контроле ( $32,2 \pm 1,3$  балла) – низкому уровню. При углубленном анализе пациентов пожилого возраста с катарактой выявлено преобладание лиц со средней ( $45,2 \pm 5,4\%$ ) и повышенной ( $30,9 \pm 5,0\%$ ) личностной тревожностью. **Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии катаракты на формирование тревожно-депрессивных нарушений в пожилом возрасте, что необходимо учитывать при обследовании пациентов и

назначении лечебных мероприятий из-за возможности снижения комплаентности, синергизма и побочных реакций используемых лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** катаракта; пожилой возраст; депрессивные нарушения; личностная тревожность

**Для цитирования:** Попова ЕВ. Психоэмоциональный статус пожилых пациентов с катарактой. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):538-545. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-9

## Psychoemotional status of elderly patients with cataracts

Eugenia V. Popova 

Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,  
59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia  
Corresponding author: Eugenia V. Popova (vitalaxen@mail.ru)

### Abstract

**Background:** Cataracts are highly prevalent among ophthalmic pathologies in old and senile age. In modern conditions, cataracts are the leading cause of vision loss in old age and can contribute to the development of anxiety-depressive disorders, which are practically not studied in this group of people. **The aim of the study:** To study anxiety and depressive disorders in elderly patients with cataracts. **Materials and methods:** 84 patients aged 60-74 with cataracts were examined at the Tambov branch of Fyodorov Eye Microsurgery State Institution. 85 patients of the same age without cataracts were monitored. Personal anxiety was assessed using the Spielberger-Hanin test, and depressive status was assessed using the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale. The reliability of differences was determined by the U-Mann-Whitney criterion. **Results:** Development and formation of mature cataract in old age was found to be characterized by a more frequent occurrence of depressive disorders. The mean depressive status score in patients aged 60-74 with cataracts is  $22.8 \pm 1.2$  points, while in patients of the same age without cataracts its value was significantly lower and was  $17.4 \pm 0.9$  points. In the group of elderly patients without cataracts, the absence of depressive disorders was observed in 85.9%, while in the group of elderly patients with cataracts, this indicator was significantly lower and amounted to 23.8%. At the same time, most 60-74-year-old patients with cataracts suffer from depression, namely, 20.2% versus 5.9% in the control group. Deterioration in the psychoemotional status of elderly patients with cataracts can be also explained by changes in personal anxiety. The level of personal anxiety is statistically significantly higher in the main group ( $45.9 \pm 1.6$  points) and corresponds to the average level, while in the age control group ( $32.2 \pm 1.3$  points) – to a low level. An in-depth analysis of elderly patients with cataracts revealed the predominance of persons with medium ( $45.2 \pm 5.4\%$ ) and increased ( $30.9 \pm 5.0\%$ ) personal anxiety. **Conclusion:** The obtained results indicate a significant impact of cataracts on the formation of anxiety-depressive disorders in the elderly, which should be taken into account when examining patients and prescribing therapeutic measures due to the possibility of reducing compliance, synergy and adverse reactions of the drugs used.

**Keywords:** cataract; old age; depressive disorders; personal anxiety

**For citation:** Popova EV. Psychoemotional status of elderly patients with cataracts. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):538-545. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-9

**Введение.** У людей пожилого и старческого возраста ведущей причиной слепоты и снижения зрения в современных условиях в различных государствах выступает катаракта [1, 2, 3]. Катаракта представляет возраст-ассоциированное заболевание и установлена прямая зависимость частоты данной патологии от возраста [4].

Катаракта – одно из наиболее распространённых заболеваний в пожилом возрасте [2]. В развитых странах катаракта встречается приблизительно у 50% людей в возрасте от 65 до 74 лет, у 70% – старше 75 лет. Увеличение количества больных катарактой будет происходить по мере роста продолжительности жизни населения.

Однако с возрастом ассоциируется не только частота катаракты, но и распространённость у данных пациентов нарушений психоэмоциональной сферы, в основе которых лежат общие механизмы развития как при болезни Альцгеймера, так и катаракте и имеются клиничко-морфологические и патологические параллели между вышеназванными заболеваниями [4]. Больные с офтальмологией, в том числе катарактой, находятся в состоянии постоянного стресса, приводящего к формированию психологической патологии: депрессия, невроз, нарушение сна, психоз и др. [5]. Тревожно-депрессивные и когнитивные нарушения часто встречаются у больных с катарактой [6]. Вместе с тем указанные нарушения у пожилых пациентов с катарактой углубленно практически не анализировались, несмотря на то, что депрессия и тревожность у больных катарактой усугубляются при наличии заболевания и его прогрессировании [6].

**Цель исследования.** Изучение тревожно-депрессивных расстройств у пожилых больных с катарактой.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза

имени академика С.Н. Фёдорова» в 2016-2019 гг. У 84 больных в возрасте 60-74 года с катарактой (основная группа). Диагноз катаракты устанавливался на основе электронной периметрии, электроретинографии, флюоресцентной ангиографии, оптической когерентной томографии, визиометрии, автокераторефрактометрии, офтальмобиомикроскопии.

У включенных в исследование пациентов были оценены личностная тревожность по тесту Спилберга-Ханина [7], депрессивное состояние по шкале CES-D (Center for Epidemiologic Studies – Depression) [8].

Контролем служили 74 больных в возрасте 60-74 года с ВМД и отсутствием катаракты, обследованных аналогично основной группе.

Критериями исключения в основную и контрольную группу служили: возраст менее 60 лет и старше 74 лет, наличие выраженной деменции, психического заболевания, злокачественного новообразования, метаболического синдрома, артериальной гипертензии 3-4 стадии, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, гиперхолестеринемии и дислипидемии, атеросклероза церебральных сосудов, ожирения, синдрома старческой астении.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Достоверность различий определяли по критерию U-Манна-Уитни

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительная депрессивный статус пациентов пожилого возраста с наличием и отсутствием катаракты, очевидным является вывод о том, что развитие катаракты сопровождается формированием расстройств депрессивного спектра (рисунок 1).

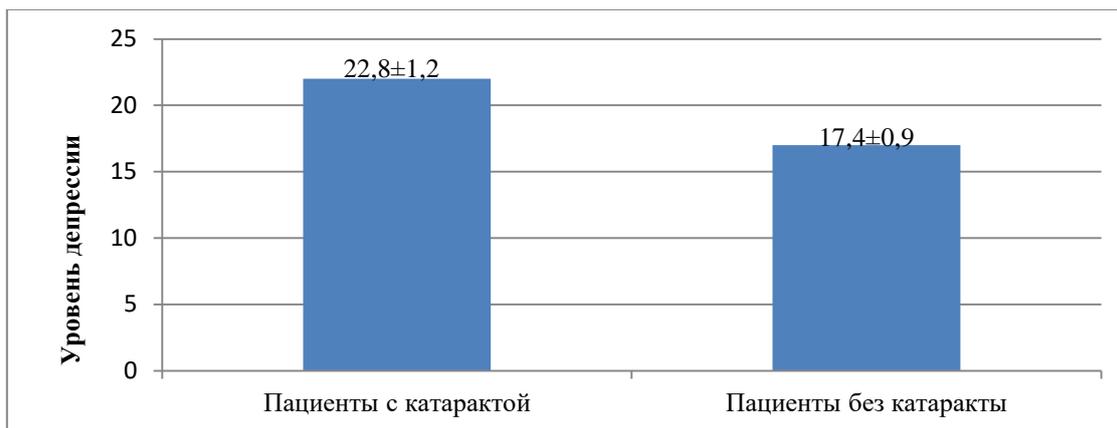


Рис. 1. Депрессивный статус у пожилых пациентов с наличием (1) и отсутствием (2) катаракты ( $M\pm m$ , баллы)

Fig. 1. Depressive status in elderly patients with (1) and without (2) cataracts ( $M\pm m$ , points)

Величина среднего балла по шкале депрессии CES-D в основной группе статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной и соответствует расстройствам депрессивного спектра. Напротив, у пациентов аналогичного возраста без катаракты значение среднего балла свидетельствует об отсутствии депрессивных нарушений.

Распределение пациентов, сопоставляемых по степени выраженности депрессивных отклонений, выявило достоверные различия по всем градациям (таблица 1). Самые значительные различия установлены по удельному весу больных с

отсутствием депрессивных нарушений, доля которых максимальна в группе пациентов, не страдающих катарактой. У каждого пятого пациента основной группы диагностировано депрессивное состояние. Удельный вес пациентов с катарактой, имеющих расстройства депрессивного спектра, составляет более половины всех случаев и существенно превышает таковой показатель в контрольной группе. Следовательно, на фоне сформировавшейся катаракты у пациентов 60-74 лет развиваются выраженные депрессивные нарушения, которые необходимо учитывать в гериатрической практике.

Таблица 1

**Структура пациентов 60-74 лет по степени депрессивных нарушений при наличии и отсутствии катаракты ( $p\pm mp$ , %)**

Table 1

**Structure of patients aged 60-74 by the degree of depressive disorders in the presence and absence of cataracts ( $p\pm mp$ , %)**

Степень депрессивных нарушений	Пациенты 60-74 лет с катарактой	Пациенты 60-74 лет без катаракты	p
Отсутствие депрессивного нарушения	23,8±4,6	85,9±3,8	<0,001
Расстройства депрессивного спектра	55,9±5,4	8,2±3,0	<0,001
Депрессивное состояние	20,2±4,3	5,9±2,6	<0,01
Итого	100,0	100,0	-

При оценке личностной тревожности среди пациентов пожилого возраста с катарактой и её отсутствием установлено статистически значимое различие (рисунок 2), что позволяет говорить о среднем

уровне личностной тревожности в основной группе. У пациентов такого же возраста с отсутствием катаракты личностная тревожность соответствует низкому уровню.

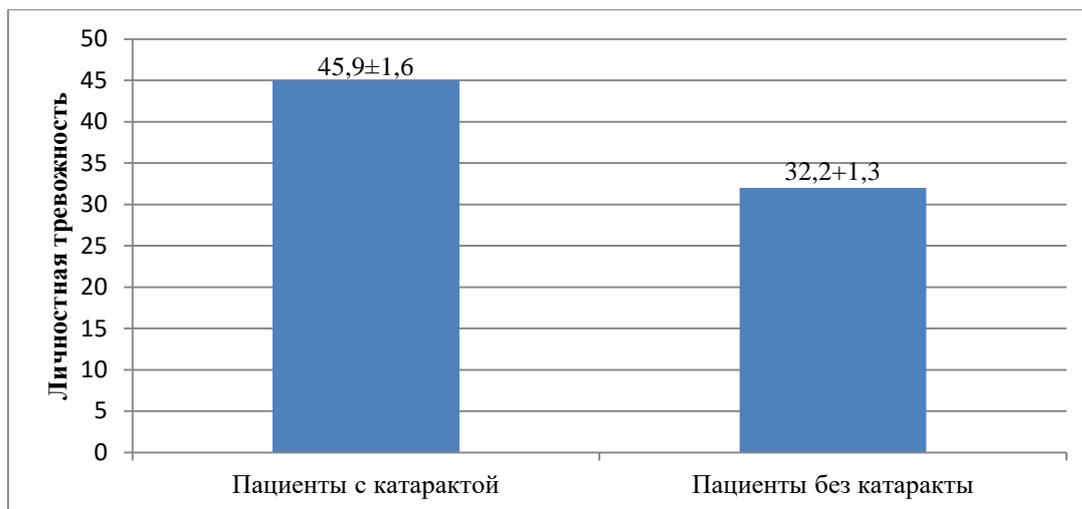


Рис. 2. Уровень личностной тревожности у пожилых пациентов с наличием (1) и отсутствием (2) катаракты (M±m, баллы)

Fig. 2. The level of personal anxiety in elderly patients with (1) and without (2) of cataracts (M±m, points)

Структурный анализ пожилых пациентов по уровню личностной тревожности (таблица 2) позволил установить существенные различия в сравниваемых группах. Среди пациентов с наличием катарак-

ты значительная часть приходится на лиц с повышенным уровнем личностной тревожности, которая практически в 10 раз выше в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

**Структура пациентов 60-74 лет по уровню личностной тревожности при наличии и отсутствии катаракты (p±mp, %)**

Table 2

**Structure of patients aged 60-74 by the level of personal anxiety in the presence and absence of cataracts (p±mp, %)**

Личностная тревожность	Пациенты 60-74 лет с катарактой	Пациенты 60-74 лет без катаракты	p
Отсутствует	2,4±1,7	11,8±3,5	<0,05
Низкая	6,0±2,6	64,7±5,2	<0,001
Средняя	45,2±5,4	20,0±4,3	<0,001
Повышенная	30,9±5,0	3,5±2,0	<0,001
Выраженная	11,9±3,5	0,0	<0,001
Высокая	3,6±2,0	0,0	<0,05
Итого	100,0	100,0	-

Основную группу отличает также высокая доля пациентов, имеющих средний уровень личностной тревожности. Выраженная личностная тревожность среди пациентов пожилого возраста с катарактой диагностирована у 11,9% при отсутствии у пациентов без катаракты. Для последних характерно преобладание лиц с низкой личностной тревожностью, а также наличие значительной части с её отсутствием.

Проведенное изучение тревожно-депрессивного статуса у пожилых больных с катарактой в сравнении с возрастным контролем без катаракты свидетельствует о существенном влиянии заболевания на формирование данных нарушений психоэмоциональной сферы, превосходящих показатели контрольной группы. Считается, что депрессивные состояния достоверно коррелирует не только с возрастом и частотой развития катаракты, но и с рас-

пространенностью болезни Паркинсона, причем эту ассоциацию невозможно объяснить только лишь пожилым возрастом больных и повышенной встречаемостью этих расстройств именно в пожилом возрасте [9]. Нельзя исключить, что митохондриальная дисфункция дофаминэргических нейронов может вызывать свободно-радикальное повреждение норадренэргических нейронов, свободнорадикальное повреждение хрусталика – преждевременное развитие катаракты, а свободнорадикальное повреждение сетчатки – развитие возрастной макулярной дегенерации [10].

Исследование психологической составляющей у пациентов с болезнями глаза, проведенное в Германии показало, что депрессия и тревога встречаются у данных пациентов чаще, чем в других изучаемых группах – в 30,1% и 17,9% соответственно [6]. В нашем исследовании проявления депрессии различной степени выявлены у большего числа больных с катарактой – в 76,2% случаев. Н.О. Madsonetal. [11] также подтвердили высокую распространенность депрессивных расстройств среди пациентов с офтальмопатологией – 32,5%, что в два раза превышает частоту депрессии среди остального населения той же возрастной группы. Несколько ниже установлена частота депрессии у больных, страдающих катарактой, подвергнутых субмакулярной хирургии [12].

Нами показано, что у пожилых пациентов с катарактой выше не только частота депрессивных нарушений, но и чаще регистрируются депрессивные состояния и расстройства депрессивного характера по шкале CES-D, что может усугублять течение ВМД. Другими авторами указывается, что депрессия может служить фактором риска неблагоприятного прогноза офтальмологических заболеваний, в том числе катаракты, и одной из причин, способствующих снижению комплаентности [13].

В настоящей работе выявлен высокий удельный вес больных с катарактой со средним уровнем личностной тревожности, а у трети пациентов наблюдается повышенный уровень личностной тревожно-

сти, что указывает на необходимость ее коррекции на различных этапах оказания медицинской помощи с целью нивелирования степени тревожности. В противном случае, по мнению Милюткиной С.О., Ковалевской М.А. [14] по мере прогрессирования офтальмопатологии и увеличения функциональных нарушений будет происходить снижение социально-психологической адаптации больных с появлением тревожно-депрессивных расстройств.

**Заключение.** Полученные результаты показывают существенное влияние катаракты на развитие расстройств эмоциональной сферы, подтвержденные нами с помощью адекватных и валидных тестов. При расширенном анализе указанных психоэмоциональных нарушений выявлены более значительные отклонения от нормы на фоне изучаемой патологии и у значительной части пациентов. Формирование катаракты сопровождается повышением личностной тревожности у пациентов пожилого возраста. Это свидетельствует о необходимости коррекции, профилактики, и раннего выявления нарушений посредством специально организованной психологической помощи в структуре офтальмологической службы.

### **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. Воробьева ИВ. Мониторинг отдельных патогенетически значимых биохимических маркеров в слезной жидкости, офтальмологических показателей при сочетанной патологии диабетической ретинопатии и возраст-

ной макулярной дегенерации на фоне ангиопротекторной и антиоксидантной терапии. Офтальмология. 2018;15(2):189-199. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-189-199>

2. Полунина ЕГ, Макаров ИА, Маркова ЕЮ, и др. Современные возможности профилактики возникновения и прогрессирования катаракты. Офтальмология. 2017;14(2):120-124. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-2-120-124>

3. Daien V, Le Pape A, Heve D, et al. Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study. Ophthalmology. 2015;122(11):2179-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.014>

4. Еричев ВП, Козлова ИВ, Косова ДВ. Частота и характер макулярного отека при сочетании катаракты с глаукомой. Вестник офтальмологии. 2019;135(5-2):241-247. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052241>

5. Кожухов АА, Капранов ДО. Сравнительная оценка качества жизни пациентов после факэмульсификации катаракты, осложнённой нарушением капсульной поддержки хрусталика, при различных методах фиксации заднекамерной интраокулярной линзы. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;2:81-84. DOI: <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-81-84>

6. 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>

7. Ханин ЮЛ. Исследование тревоги в спорте. Вопросы психологии. 1978;6:92-99.

8. Андрющенко АВ, Дробижев МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2003;103(5):11-18.

9. Lai SW, Lin CL, Liao KF, et al. Increased risk of Parkinson's disease in cataract patients: a population-based cohort study. Parkinsonism and Related Disorders. 2015;21(1):68-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.005>

10. Yoon SP, Chan MM, Akshay ST, et al. Clinical Characteristics of Patients With CRVO in One Eye With Subsequent RVO in The Fellow Eye: A Retrospective Observational Study. Oph-

thalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 2019;50(7):444-449. DOI: <https://doi.org/10.3928/23258160-20190703-06>

11. Madsen HO, Shakoor BA, Henric LA, et al. Mood and Behavior Seasonality in Glaucoma; Assessing Correlations Between Seasonality and Structure and Function of the Retinal Ganglion Cells. PLoS ONE. 2020;15(3):e0229991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229991>

12. Lace I, Elksnis E, Laganovska G, et al. Tear Osmolarity After Cataract Surgery. Journal of Current Ophthalmology. 2018;31(1):31-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.08.006>

13. Auaki M, Kawashima M, Negishi K, et al. High Prevalence of Sleep and Mood Disorders in Dry Eye Patients: Survey of 1,000 Eye Clinic Visitors. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015;11:889-894. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s81515>

14. Милюткина СО, Ковалевская МА. Функциональные нарушения макулярной области сетчатки как фактор развития социально-психологической дезадаптации у больных возрастной макулярной дегенерацией. Прикладные информационные аспекты медицины. 2014;17(1):128-136.

## References

1. Vorobyeva IV. Monitoring of Separate Pathogenetically Significant Biochemical Markers in Lacrimal Fluid, Ophthalmological Parameters with Combined Pathology of Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration on the Background Angioprotective and Antioxidant Therapy. Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):189-199. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-189-199>

2. Polunina EG, Makarov IA, Markova EY, et al. Modern possibilities for prophylaxis of cataract progression. Ophthalmology in Russia. 2017;14(2):120-124. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-2-120-124>

3. Daien V, Le Pape A, Heve D, et al. Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study. Ophthalmology. 2015;122(11):2179-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.014>

4. Erichev VP, Kozlova IV, Kosova DV. Frequency and type of macular edema after cataract surgery in patients with glaucoma. The Rus-

sian Annals of Ophthalmology = Vestnikoftal'mologii. 2019;135(5-2):241-247. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052241>

5. Kozhukhov AA, Kapranov DO. Comparative assessment of the quality of life of patients after phacoemulsification of cataracts complicated by violation of the capsule support of the lens, with various methods of fixation of the posterior chamber intraocular lens. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;2:81-84. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-81-84>

6. 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>

7. KhaninYuL. Research on anxiety in sports. VoprosyPsikhologii. 1978;6:92-99. Russian.

8. Andriushchenko AV, DrobizhevMYu, Dobrovol'skij AV. Comparative assessment of CESD, BDI and HADS (d) scale in diagnosis of depression in general medical practice. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnalnevrologiiipsikhiatriiimeni S.S. Korsakova. 2003;103(5):11-18. Russian.

9. Lai SW, Lin CL, Liao KF, et al. Increased risk of Parkinson's disease in cataract patients: a population-based cohort study. Parkinsonism and Related Disorders. 2015;21(1):68-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.005>

10. Yoon SP, Chan MM, Akshay ST, et al. Clinical Characteristics of Patients With CRVO in One Eye With Subsequent RVO in The Fellow Eye: A Retrospective Observational Study. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 2019;50(7):444-449. DOI: <https://doi.org/10.3928/23258160-20190703-06>

11. Madsen HO, Shakoor BA, Henric LA, et al. Mood and Behavior Seasonality in Glaucoma; Assessing Correlations Between Seasonality and

Structure and Function of the Retinal Ganglion Cells. PLoS ONE. 2020;15(3):e0229991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229991>

12. Lace I, Elksnis E, Laganovska G, et al. Tear Osmolarity After Cataract Surgery. Journal of Current Ophthalmology. 2018;31(1):31-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.08.006>

13. Auaki M, Kawashima M, Negishi K, et al. High Prevalence of Sleep and Mood Disorders in Dry Eye Patients: Survey of 1,000 Eye Clinic Visitors. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015;11:889-894. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s81515>

14. Milyutkina SO, Kovalevskaya MA. Macular function disturbance as a factor of social and psychological disadaptation in patients with age-related macular degeneration. Prikladnyyeinformatsionnyyeaspektymeditsiny. 2014;17(1):128-136. Russian.

Статья поступила в редакцию 3 мая 2020 г.  
Поступила после доработки 14 июля 2020 г.  
Принята к печати 3 августа 2020 г.

Received 3 May 2020

Revised 14 July 2020

Accepted 3 August 2020

#### Информация об авторе

**Евгения Валентиновна Попова**, врач-офтальмолог Тамбовского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: [anton-titov-2001@mail.ru](mailto:anton-titov-2001@mail.ru), ORCID: 0000-0003-2244-2494.

#### Information about the author

**Eugenia V. Popova**, Ophthalmologist at the Tambov Branch of Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: [anton-titov-2001@mail.ru](mailto:anton-titov-2001@mail.ru), ORCID: 0000-0003-2244-2494.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-10

УДК 612.392.69

# Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы

О.В. Прохорова<sup>1</sup> , А.А. Олина<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет», ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Менделеевская линия, д. 3, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

Автор для переписки: О.В. Прохорова (*prokhorova-ov@yandex.ru*)

## Резюме

**Актуальность:** Дефицит цинка среди беременных является распространенным явлением во многих странах, и низкие концентрации циркулирующего цинка в материнской крови связаны с осложнениями беременности. Питание беременной представляет собой базовый фактор, определяющий цинковый статус пациентки.

**Цель исследования:** На основе изучения современных литературных данных провести анализ результатов научных исследований, посвященных особенностям метаболизма цинка при беременности, а также патологии гестационного процесса при цинкдефицитных состояниях. **Материалы и методы:** Изучены данные литературы по ключевым словам: zincdeficiency, nutrition, pregnancy, pregnancycomplications за период с 2004 по 2020 годы в базах данных PubMed, Elibrary. **Результаты:** Согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время субоптимальное цинковое питание характерно почти для половины населения мира. Цинк играет ключевую роль в ходе эмбриогенеза, внутриутробного развития плода и секреции молока. Состояние дефицита цинка во время беременности может возникать несколькими путями, включая потребление небольших количеств цинка в рационе, использование рационов, содержащих факторы, которые препятствуют усвоению цинка, и разнообразные генетические факторы. Научно доказан вклад дефицита цинка в возникновение и реализацию таких осложнений гестации как преэклампсия, плацентарная недостаточность и преждевременные роды. Хроническая гипоксия плода, ведущая к формированию синдрома задержки его роста, а также некоторые врожденные мальформации также могут быть ассоциированы с дефицитом цинка. **Заключение:** Дефицит цинка может влиять на течение гестации на разных уровнях, реализуя свое действие через различные биохимические механизмы. Согласно целому ряду современных зарубежных исследований различного уровня, дефицит цинка ассоциирован с такими серьезными акушерскими осложнениями как гипертензивные нарушения, маловесность, недоношенность и врожденные аномалии развития новорожденных, а также репродуктивные потери на различных сроках беременности. Несмотря на большое количество исследований различного уровня, описы-

вающих потенциальные взаимосвязи между материнским цинковым статусом, его пищевым потреблением и осложнениями беременности, окончательная и однозначная точка зрения по данному вопросу в современном научном сообществе отсутствует.

**Ключевые слова:** дефицит цинка; питание; беременность; осложнения беременности

**Для цитирования:** Прохорова ОВ, Олина АА. Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):546-560. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-10

# Pregnancy Nutrition and Zinc Deficiency: Review

Olga V. Prokhorova<sup>1</sup> , Anna A. Olina<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ural State Medical University,

3 Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia

<sup>2</sup> Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology,

3 Mendeleev Line, Saint Petersburg, 199034, Russia

*Corresponding author: Olga V. Prokhorova (prokhorova-ov@yandex.ru)*

## Abstract

**Background:** Zinc deficiency during pregnancy is common in many countries, and low concentrations of circulating zinc in maternal blood are associated with pregnancy complications. Pregnant nutrition is a basic factor determining the patient's zinc status. **The aim of the study:** An analysis of the results of scientific studies on the features of zinc metabolism during pregnancy, as well as the pathology of the gestational process in zinc-deficient conditions, is carried out. **Materials and methods:** Some literature data on the following keywords were studied: zinc deficiency, nutrition, pregnancy, pregnancy complications for the period from 2004 to 2020 in the databases PubMed, Elibrary. **Results:** According to experts of the World Health Organization, at present, suboptimal zinc nutrition is characteristic of almost half of the world's population. Zinc plays a key role in embryogenesis, fetal development, and milk secretion. A state of zinc deficiency during pregnancy can occur in several ways, including the consumption of small amounts of zinc in the diet, the use of diets containing factors that inhibit the absorption of zinc, and a variety of genetic factors. The contribution of zinc deficiency to the occurrence and implementation of gestational complications such as preeclampsia, placental insufficiency and premature birth has been scientifically proven. Chronic fetal hypoxia, leading to fetal growth retardation, as well as some congenital malformations can also be associated with zinc deficiency. **Conclusion:** Zinc deficiency can affect the course of gestation at different levels, realizing its action through various biochemical mechanisms. According to a number of modern foreign studies at various levels, zinc deficiency is associated with such serious obstetric complications as hypertensive disorders, low birth weight, prematurity and congenital malformations of newborns, as well as reproductive losses at different stages of pregnancy. Despite a large number of studies at various levels that describe the potential relationships between ma-

ternal zinc status, its nutritional intake and pregnancy complications, there is no final and unambiguous point of view on this issue in the modern scientific community.

**Keywords:** zinc deficiency; nutrition; pregnancy; pregnancy complications

**For citation:** Prokhorova OV, Olina AA. Pregnancy Nutrition and Zinc Deficiency: Review. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):546-560. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-10

**Введение.** Давно известным и не требующим дополнительных доказательств является постулат о том, что пищевое поведение женщины в период беременности оказывает значимое влияние не только на течение периода гестации, но и на его акушерские и перинатальные исходы. Нарушенное по количественному и качественному составу питание ассоциировано с повышенным риском осложнений беременности, включая грубые структурные врожденные дефекты, недоношенность, низкий вес при рождении [1, 2].

**Цель исследования.** На основе анализа научных публикаций в базах данных PubMed, Elibrary за период с 2004 по 2020 годы изучить существующие подходы к проблеме гестационного дефицита цинка, его патогенеза, а также акушерских и перинатальных аспектов.

История изучения влияния на человеческий организм дефицита такого микроэлемента как цинк берет свое начало в середине прошлого века, когда в 1969 году Caggianoetal. был описан первый случай пищевого дефицита цинка (Zn) у человека в Соединенных Штатах Америка у пуэрториканца с карликовостью, гипогонадизмом и гипогаммаглобулинемией [3]. Алиментарные добавки цинка у этого пациента привели к улучшению роста и уменьшению клинических симптомов. В течении последующих 50 лет наблюдались огромные успехи как в клинических, так и в фундаментальных науках, изучавших особенности метаболизма данного микроэлемента у людей.

Согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время субоптимальное цинковое питание характерно почти для полови-

ны населения мира, при этом дефицит цинка является 11-м по величине фактором риска смертности и заболеваемости при различных патологических состояниях в целом [4]. Анализ исследований, изучающих особенности биодоступности цинка, физиологических потребностей и прогнозируемой абсорбции этого микроэлемента у человека, позволяют предположить, что распространенность цинкового дефицита варьируется от 4% (в европейских странах, включая Великобританию, Швецию, Германию и Францию) до 73% в Бангладеш, Индии и Непале [5]. Более поздняя оценка, основанная на аналогичных оценках, также предсказывала неадекватное потребление цинка более, чем у 25% населения Юго-Восточной Азии и Африки [6]. В соответствии с данными обстоятельствами, группа экспертов ВОЗ сделала приоритетной задачу минимизации дефицита цинка в развивающихся странах в рамках Цели 1 тысячелетия в области развития: искоренение крайней нищеты и голода [4].

Организм человека содержит в среднем 2-3 грамма цинка, при этом почти 90% его сосредоточено в мышечной и костной тканях, а также ткани печени и поджелудочной железе. Являясь двухвалентным катионом и переходным металлом, Zn принимает активнейшее участие в широком спектре каталитических и регуляторных реакций. Он является критически значимым компонентом большого числа ферментов, участвующих в синтезе фолиевой кислоты, репликации нуклеиновых кислот. Цинк выполняет важнейшие функции, входя в состав специфических белков – металлопротеинов, обеспечивая их структурную поддержку, а также служит ферментативным кофактором.

Известно, что гомеостаз в организме человека в течении всей жизни, и особенно во время беременности, поддерживается в том числе и благодаря качественным и количественным характеристикам рациона питания. Цинк широко распространен в целом ряде доступных пищевых продуктов, при этом мясо, рыба, моллюски и птица являются основными источниками биодоступного цинка. Известно, что основным фактором, способствующим дефициту цинка, является высокое потребление фитатсодержащего белка зерновых в развивающихся странах, и, в связи с этим, согласно современным данным выяснено, что почти 2 миллиарда человек могут испытывать дефицит данного микроэлемента. Условный дефицит цинка может наблюдаться у пациентов с синдромом мальабсорбции, хроническими заболеваниями печени и почек, серповидноклеточной анемией и другими патологическими состояниями внутренних органов. Другими клиническими состояниями, в патогенезе которых цинковый дефицит может играть значимую роль, являются задержка роста, дисфункция различных видов иммунокомпетентных клеток и когнитивные нарушения [7-9].

#### **Пищевой дефицит цинка и беременность**

Согласно современной концепции метаболизма макро- и микроэлементов, состояние дефицита цинка во время беременности у людей может возникать несколькими путями, включая потребление небольших количеств цинка в рационе, использование рационов, содержащих факторы, которые препятствуют усвоению цинка, и разнообразные генетические факторы.

Основным фактором, оказывающим главенствующее влияние на цинковый статус человеческого организма при беременности, является потребление этого микроэлемента с продуктами питания. В 2019 году был опубликован метаанализ, включавший 13 исследований (7 среди беременных женщин с общим числом участников 2371 и 6 среди детей с общим числом участников 5154) [10]. Согласно данному

метаанализу, общая распространенность дефицита цинка составила 59,9% (95% ДИ: 51,9-67,7%) и 38,4% (95% ДИ: 28,6-49,4) среди беременных женщин и детей соответственно. Доказанными алиментарными факторами дефицита цинка среди беременных были потребление кофе (скорректированное отношение шансов (СОШ) = 1,76), низкое потребление продуктов животного происхождения (СОШ = 2,57) и недостаточное разнообразие рациона (СОШ = 2,12). Сегодня имеются убедительные доказательства того, что дефицит цинка в рационе у матери во время беременности снижает темпы роста плода. Другие материнские факторы, такие как возраст пациентки, индекс массы тела, статус курения и употребление алкоголя во время беременности, влияют не только на клинические исходы беременности, но и на уровень циркулирующего цинка, усугубляя таким образом имевшийся дефицит данного микроэлемента [11].

В связи с тем, что алиментарное поведение беременных женщин является основным фактором, определяющим их цинковый статус, в Соединенных Штатах и Австралии при беременности пациенткам рекомендуется дополнительный прием 2-4 мг цинка в день [12, 13]. При этом ученые и клиницисты разных стран признают, что, к сожалению, многие беременные женщины не следуют этой рекомендации, особенно в развивающихся странах, где в основе пищевого рациона лежит растительная пища. Злаковые, масличные и бобовые культуры содержат значительное количество фитиновой кислоты, а фитатное связывание цинка ограничивает его всасывание в тонкой кишке, способствуя возникновению и усугублению дефициту цинка.

Столь пристальное внимание современных клиницистов и нутрициологов к цинковому статусу беременных женщин обусловлено тем, что цинк играет ключевую роль в ходе эмбриогенеза, внутриутробного развития плода и секреции молока, что увеличивает нуждаемость в этом микроэлементе в ходе гестации и лакта-

ции. Цинк-зависимые ферменты, цинк-связывающие факторы и транспортеры цинка необходимы на различных этапах во время репликации ДНК и РНК, распознавания и трансдукции клеточных сигналов, контроля экспрессии генов и регуляция синтеза гормонов [14]. Из приблизительно 100 мг общего цинка, полученного беременными женщинами, 57% накапливается у плода, 6,5% в плаценте, <1% в амниотической жидкости, 24% в матке, 5% в ткани молочной железы и 6,5% в расширенный объем материнской крови. Этот дополнительный цинк, полученный при беременности, составляет  $\approx$ 5% -7% от общего количества цинка в организме небеременной женщины [15].

Концентрация цинка в плазме или сыворотке крови снижается на 15-35% к концу гестации по сравнению с показателями до беременности. Гипоцинкемия в данном случае связана как с физиологической гемодилуцией, являющейся следствием увеличения объема циркулирующей крови, так и с повышенной экскрецией с мочой и активным переносом цинка от матери к плоду, включая поглощение цинка плацентой и материнскими тканями, такими как костный мозг и печень. [16, 17]. Следует отметить, что сродство цинка к сывороточному альбумину ниже у беременных по сравнению с небеременными женщинами, что также ведет к снижению общей концентрации циркулирующего цинка во время беременности.

Известно, что концентрация цинка в эритроцитах увеличивается на 10-15% во время беременности. Данное явление связано преимущественно с повышенным синтезом цинк-зависимого фермента карбоангидразы, необходимой для обеспечения метаболизма углекислого газа, вырабатываемого развивающимся плодом. Еще одной причиной возрастания эритроцитарных концентраций цинка является увеличение концентрации белка металлотионеина в ходе гестации на 9-11%. Металлотионеины представляют собой низкомолекулярные, богатые цистеином цинк-связывающие внутриклеточные протеины,

специфически экспрессируемые в тканях организма человека. Они имеют ряд сложных клеточных функций, включая экспрессию генов, пролиферацию и дифференцировку, регулирование внутриклеточного гомеостаза цинка и уменьшение окислительного стресса. Увеличение металлотионеина эритроцитов во время беременности может отражать повышенные потребности цинка в клетках, например для защиты материнских эритроцитов от окислительного стресса, связанного с повышенным потреблением кислорода во время беременности [18-20].

В течении гестационного периода происходит увеличение потребности в минеральных компонентах, именно поэтому стабильное и адекватное потребление беременной женщиной микроэлементов определяет гармоничный рост и развитие плода. Центральная роль в данном процессе принадлежит транспортной функции плаценты. В ходе изучения особенностей гестационного метаболизма цинка было обнаружено, что плацента обладает некоторой способностью адаптировать скорость поглощения цинка к потребностям плода, например, к более быстрым темпам роста при более раннем сроке беременности и при низком статусе цинка у матери. Трансплацентарная передача цинка происходит в обоих направлениях – от матери к плоду, и наоборот, при этом известно, что цинк не проникает через плаценту против градиента концентрации в любом направлении. Детальный механизм трансплацентарного перемещения цинка в настоящее время до конца неизвестен, но, вероятно, он происходит при активном участии плацентарных транспортеров цинка и металлотионеинов [20].

Потребление цинка является одним из решающих факторов для успешного эмбриогенеза. Искусственно созданные модели тяжелой материнской недостаточности цинка у грызунов демонстрировали повышенные показатели потери плода и врожденных пороков развития у выживших плодов, а также снижение темпов роста плода, более низкие показатели им-

плантации и нарушение роста плаценты. Именно исследования, проведенные с использованием лабораторных животных, подтвердили гипотезу о том, что цинк является критически значимым регулятором морфогенеза плаценты и материнской гемодинамики. Так как нарушения формирования и функционирования плаценты играют ведущую роль в формировании таких осложнений гестации как преэклампсия, плацентарная недостаточность, гипоксия плода и синдром задержки роста плода, вклад дефицита цинка в возникновение и реализацию данных патологических состояний не подвергается сомнению [21-24].

Несмотря на большое количество исследований различного уровня, описывающих потенциальные взаимосвязи между материнским цинковым статусом, его пищевым потреблением и осложнениями беременности, окончательная и однозначная точка зрения по данному вопросу в современном научном сообществе отсутствует. Кокрановский обзор, опубликованный в 2015 году, оценил влияние добавок цинка по сравнению с их отсутствием на течение и исходы беременности по результатам анализа 21 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) [25]. Был сделан вывод, что добавки цинка снижали риск спонтанных преждевременных родов на 14% (ОР: 0,86, 95% ДИ: 0,76–0,97; 16 РКИ), но не оказывали влияния на другие исходы, такие как мертворождение / неонатальная смерть, масса тела при рождении и артериальная гипертензия. Также не было получено достоверных различий в таких исходах беременности и родов как акушерские кровотечения, дородовый разрыв плодных оболочек, абдоминальное родоразрешение, инструментальные пособия в родах, задержка отделения последа и материнские инфекции. Однако кроссекционное исследование 2020 года, включавшее 226 пар матерей и их новорожденных, показало наличие прямой корреляции слабой силы между уровнем цинка пуповинной крови и весом новорожденных ( $r=0.16$ ,  $P=0.04$ ) [26]. В рекомендациях ВОЗ по оказанию дородовой помощи

как средству формирования позитивного опыта беременности (2017) сообщается о назначении беременным женщинам цинксодержащих добавок в рамках научных исследований, что может также свидетельствовать о недостаточном количестве качественных исследований и несформированном итоговом мнении экспертов по данному вопросу [27].

Отечественные научные работы, посвященные изучению влияния дефицита цинка, также свидетельствуют о его значимой роли в физиологии и патологии гестации. Гжегоцкий М.Р. с соавторами (2014) в своем исследовании подтвердили гипотезу о том, что пациентки с подтвержденным дефицитом цинка имеют осложненное течение беременности, включая в первую очередь угрозу ее прерывания [28]. В качестве последствий длительной гипопинкемии у беременной современные исследователи указывают повышение удельного веса врожденных пороков развития, в том числе и анэнцефалий, и преждевременных родов, что может отражать роль эстрогензависимой экспрессии некоторых генов с одной стороны, и участие цинкзависимых ферментов в репликации нейроцитов и работе синапсов с другой [29].

Таким образом, в связи с наличием определенных разночтений во взглядах на последствия гравидарного цинкового дефицита, заслуживают более детального изучения и анализа результаты крупных и качественно спланированных отечественных и зарубежных клинических исследований, рассматривающих отдельные осложнения гестации у беременных с дефицитом цинка и их акушерские и перинатальные последствия.

### **Дефицит цинка и гипертензивные расстройства при беременности**

Наличие взаимосвязи между появлением гипертензивных расстройств при беременности и уровнем цинка по мнению большинства ученых не является очевидным. Подавляющее количество исследований, отвечающих принципам доказательной медицины и реальной клинической

практики, не обнаружило различий в статусе материнского цинка у пациенток с физиологически протекающей беременностью и гестацией, осложненной преэклампсией различной степени тяжести. В данном аспекте рассматриваются потенциальные антиоксидатные свойства цинка, выступающего как кофактор супероксиддисмутазы, которая катализирует переход супероксида в кислород и пероксид водорода и таким образом защищает мембраны клеток организма человека от высокотоксичных свободных радикалов. Недостаточная концентрация цинка во время беременности может вызвать нарушение антиоксидантного потенциала клеток за счет снижения активности супероксиддисмутазы, а также увеличения перекисного окисления липидов, что приводит к повышению артериального давления [30].

Проспективное исследование по типу «случай-контроль», проведенное в Саудовской Аравии и посвященное оценке риска возникновения преэклампсии у пациенток с дефицитом цинка, меди и марганца выявило следующее. Средние концентрации цинка в материнской крови у женщин с тяжелой формой ПЭ (в диапазоне от 388 до 410 мкг / л) были значительно ниже 562,1 мкг / л, что является определенным пределом дефицита цинка. У беременных с преэклампсией низкий уровень цинка в сыворотке может быть отчасти обусловлен снижением концентрации транспортных белков и эстрогена, вызванным повышенным перекисным окислением липидов [31].

#### **Дефицит цинка и репродуктивные потери**

Потенциальные перинатальные последствия гравидарного дефицита Zn заключаются прежде всего в патологическом течении ранних сроков беременности. Эмбрионы при хронических цинкдефицитных состояниях у матери характеризуются меньшим количеством митозов, субоптимальными темпами деления клеток и формированием патологической морфологии зародышевых листков. После имплантации цинкдефицитные эмбрионы имеют повы-

шенную скорость гибели клеток в нервной трубке, зрительных пузырьках, почках верхних конечностей, характерную для процессов апоптоза. Также материнский дефицит цинка может влиять на синтез белка и ДНК и вызывать хромосомное повреждение у эмбриона/плода, которое характеризуется высокой частотой их разрывов и терминальных делеций [28, 32, 33].

Помимо апоптоза и гибели клеток, при дефиците цинка возникает повышенный окислительный стресс и повреждения, что может способствовать реализации тератогенных эффектов. Цинк является компонентом медно-цинковой супероксиддисмутазы, которая превращает супероксидный анион в пероксид водорода и может предотвращать окисление чувствительных к окислительно-восстановительному действию цистеиновых и сульфгидрильных групп в многочисленных белках, включая факторы транскрипции цинковыми пальцами. Zn также способен уменьшать образование свободных радикалов, ингибируя связывание окислительно-восстановительных активных металлов, таких как железо и медь, с мембранами и внутриклеточными участками. В условиях дефицита Zn клетки и ткани характеризуются накоплением железа частично благодаря повышенной экспрессии белков, участвующих в транспорте, хранении и регуляции железа. Логическим следствием вызванного дефицитом цинка увеличения окислительного стресса является окислительное повреждение липидов, белков и ДНК, а также увеличение апоптоза, которые могут неблагоприятно влиять на развитие эмбриона, приводя к репродуктивным потерям на разных сроках гестации [15].

#### **Дефицит цинка и самопроизвольные преждевременные роды**

Известно, что адекватное поступление цинка организм женщины во время беременности может привести к снижению риска преждевременных родов. Недоношенные новорожденные подвергаются особому риску развития дефицита цинка из-за сочетания различных факторов: низ-

кие запасы в организме из-за сокращения времени на передачу цинка плацентой; увеличение эндогенных потерь; и предельное потребление данного микроэлемента. Однако, единого мнения относительно истинных эффектов дефицита цинка современные литературные данные не демонстрируют. Австралийские ученые, изучив акушерские и перинатальные исходы 5738 родов, показали, что потребление цинка ниже 9 мг / день было связано с 2,75-кратным повышенным риском родов до 32 недель (OR: 2,75, 95% CI: 1,31–5,77) [34]. Систематический обзор 2016 года, посвященный изучению работ, описывающих материнский цинковый статус, потребление этого микроэлемента и акушерские осложнения, свидетельствует об отсутствии связи между уровнем цинка и такими осложнениями гестации, как преждевременные роды и гестационный сахарный диабет. Данное обстоятельство авторы обзора объясняют тем, что лишь небольшое количество исследований было проведено в популяциях женщин, где существует высокий риск дефицита цинка, таким образом, полноценная и достоверная связь между материнским цинковым статусом и успешностью завершения беременности в этих группах населения не может быть установлена [35].

Национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям Австралии доложил о результатах проспективного исследования, включавшего более 6500 пациенток, и показал, что низкое потребление цинка ( $\leq 6$  мг / день, что составляло  $\leq 54\%$  от рекомендуемой суточной дозы) было связано с более чем 2-кратным увеличением риска преждевременных родов (OR: 2,3, 95% ДИ 1,2–4,5 [36]. При этом дизайн исследования учитывал дополнительно такие конфаундеры, как этническая принадлежность, индекс массы тела до беременности, курение, алкоголь и употребление витаминно-минеральных комплексов, что делает результаты данной работы более значимыми.

#### **Дефицит цинка и низкий вес плода и новорожденного**

Связь между циркулирующим в организме цинком и массой тела при рождении была оценена в целом ряде исследований и не является однозначной. Ряд работ демонстрирует прямую зависимость между рождением маловесных детей и низкими показателями уровня цинка крови [37]. Так было выяснено, что сывороточный / плазменный цинк в среднем на 72–333 мкг/л ниже у женщин, родивших ребенка с низкой массой тела, по сравнению с теми, кто родил ребенка с соответствующим весом [38]. Исследование индийских женщин, в котором сообщалось о более низком потреблении цинка у женщин, которые родили ребенка весом менее 2500 г, по сравнению с теми, кто родил ребенка весом  $\geq 2500$  г [39]. Однако другие работы не выявили различий в сывороточных концентрациях цинка среди пациенток, имевших маловесных и нормовесных детей [40, 41].

Известно, что в человеческом организме дефицит цинка снижает концентрацию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). В норме при активации рецептора ИПФР-1 в клетке происходит каскад фосфорилирования, приводящий к регуляции клеточного цикла и активному делению клеток. Доказано, что цинк необходим для генерации ИПФР-1, фосфорилирования рецептора ИПФР-1 и повышения активности фермента дезокситимидинкиназы, которые участвуют в делении и росте клеток плода [42]. Таким образом, длительно существующие недостаточные концентрации цинка могут быть дополнительной основой для формирования малого веса новорожденных.

#### **Дефицит цинка и врожденные аномалии у новорожденных**

Систематический обзор 2015 года, представленный в Кокрейновской базе, резюмировал и обосновал применение алиментарных добавок цинка в целях улучшения течения беременности и снижения частоты встречаемости врожденных аномалий развития плодов [25]. Исследование, изучавшее роль дефицита цинка в организме женщины в 3 триместре геста-

ции в тератогенезе, показало, что матери с дефицитом цинка в сыворотке имели более чем семикратный риск пороков развития у плода по сравнению с пациентками с нормальным сывороточным цинком (ОШ 7,013; 95% ДИ: 2,716-18,110) [43]. Среди возможных аномалий развития преобладающими оказались расщелина губы и твердого неба, пороки сердца [44, 45]. Вероятно, это объясняется крайней чувствительностью к дефициту этого микроэлемента ранних этапов эмбриогенеза, включая функционирование так называемых «цинковых пальцев» – участков структуры белка, взаимодействующих с ДНК, РНК или другими белками и обеспечивающих их пространственную структуру и оптимальное функционирование.

#### **Долгосрочные эффекты гестационного дефицита цинка**

Сегодня доказано существование стойкого неблагоприятного влияния дефицита цинка в гестационном периоде на иммунную систему, артериальное давление и функционирование центральной нервной системы. Исследования с использованием лабораторных животных показали, что негативное влияние дефицита цинка на иммунные механизмы может сохраняться в течение нескольких поколений. Дефицит цинка в организме при беременности и в период лактации приводит к снижению выработки оксида азота и почечной дисфункции у потомства, которые сохраняются в зрелом возрасте, что ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия. Причины данного состояния заключаются в снижении активности фермента оксида азота-синтазы в стенках артериол, а также в почечных нефронах, которые продолжали существовать в зрелом возрасте. Происходящее при этом повышение систолического артериального давления и снижение скорости клубочковой фильтрации, связанное с уменьшением количества и размера нефронов, продемонстрированные у лабораторных животных при цинковом дефиците, дают основание

для понимания патогенеза гипертензивных состояний во взрослом состоянии. Цинк-дефицитная диета при беременности способствует формированию некоторых поведенческих особенностей потомства, в том числе снижению восприимчивости, дефициту внимания и памяти, что, в свою очередь, связано с низкой экспрессией субъединицы NR1 рецептора NMDA в церебральных тканях плодов [46].

**Заключение.** Суммируя вышесказанное, следует отметить, что дефицит цинка может влиять на течение гестации на разных уровнях, реализуя свое действие через различные биохимические механизмы. Согласно целому ряду современных зарубежных исследований различного уровня, дефицит цинка ассоциирован с такими серьезными акушерскими осложнениями как гипертензивные нарушения, маловесность, недоношенность и врожденные аномалии развития новорожденных, а также репродуктивные потери на различных сроках беременности. Ранняя диагностика дефицита цинка путем измерения концентрации цинка в сыворотке крови может иметь важное значение во избежание тяжелых пренатальных и постнатальных последствий. Дальнейшие научные исследования в данной области должны быть направлены не только на оценку алиментарного поведения беременных и изучение сывороточного цинкового статуса пациенток, но и на поиск иных биомаркеров, демонстрирующих потенциальные результаты влияния дефицита данного микроэлемента.

#### **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. Grieger JA, Clifton VL. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients*. 2015;7(1):153-78. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010153>
2. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child undernutrition: Global and regional exposures and health consequences. *The Lancet*. 2008;371(9608):243-60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61690-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61690-0)
3. Caggiano V, Schnitzler R, Strauss W, et al. Zinc deficiency in a patient with retarded growth, hypogonadism, hypogammaglobulinemia, and chronic infection. *American Journal of the Medical Sciences*. 1969;257:305-19.
4. Organisation WH. Fact Sheet No 290—Millennium Development Goals (MDGs) 2015 [cited 2020 April 13];6. URL: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-\(mdgs\)#](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-(mdgs)#)
5. Caulfield LE, Black RE. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. World Health Organization; Geneva, Switzerland. 2004;257-279.
6. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: Results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS ONE*. 2012;7:641. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050568>
7. Wessells I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9121286>
8. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*. 2019;11(10):2273. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102273>
9. Emokpae MA, Fatimehin EB, Obazelu PA. Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria. *African Health Sciences*. 2019;19(3):2798-2805. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i3.56>
10. Berhe K, Gebrearegay F, Gebremariam H. Prevalence and associated factors of zinc deficiency among pregnant women and children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1663. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7979-3>
11. Benes B, Spevackova V, Smid J, et al. Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health*. 2005;13(4):202-207.
12. Walker JB, Houseman J, Seddon L, et al. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environmental Research*. 2006;100(3):295-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.05.006>
13. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(2):22-33. DOI: <https://doi.org/10.1159/000371618>
14. Maret W. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: Redox control of zinc potentials and zinc signals. *Biometals*. 2009;22:149-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9186-z>
15. King JC. Zinc: An Essential but Elusive Nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94:679S-684S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>
16. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients*. 2012;4(7):782-798. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu4070782>
17. Donangelo CM, Zapata CL, Woodhouse LR, et al. Zinc absorption and kinetics during pregnancy and lactation in Brazilian women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(1):118-124. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.118>
18. Krężel A, Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):E1237. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061237>
19. Caulfield LE, Donangelo CM, Chen P, et al. Red blood cell metallothionein as an indicator of zinc status during pregnancy. *Nutrition*. 2008;24(11-12):1081-1087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.05.011>
20. Hijova E. Metallothioneins and zinc: Their functions and interactions. *Bratislava Medical Journal*. 2004;105(5-6):230-234.

21. Dempsey C, McCormic NH, Croxford TP, et al. Marginal maternal zinc deficiency in lactating mice reduces secretory capacity and alters milk composition. *The Journal of Nutrition*. 2012;142(4):655-660. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.111.150623>
22. Kim JT, Baek SH, Lee SH et al. Zinc-deficient diet decreases fetal long bone growth through decreased bone matrix formation in mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009;12:118-123. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0647>
23. McCormick NH, King J, Krebs N, et al. Redistribution of tissue zinc pools during lactation and dyshomeostasis during marginal zinc deficiency in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2014;29:170-175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.002>
24. Tian X, Anthony K, Neuberger T, et al. Preconception zinc deficiency disrupts postimplantation fetal and placental development in mice. *Biology of Reproduction*. 2014;90(4):83. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.113910>
25. Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 [cited 2020 April 13];2:CD000230. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000230.pub5/abstract> DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>
26. Daniali SS, Shayegh S, Tajaddin MH, et al. Association of Cord Blood Zinc Level and Birth Weight in a Sample of Iranian Neonates. *International Journal of Preventive Medicine*. 2020;24(11):3. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_160\\_19](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_160_19)
27. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи как средству формирования позитивного опыта беременности [Электронный ресурс] [дата обращения 13.04.2020]. URL: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/anc-positive-pregnancy-experience/ru/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/ru/)
28. Гжегоцкий МР, Суходольская НВ. Влияние меди, цинка, кадмия и свинца на вероятность развития угрозы прерывания беременности. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2014;1(31):43-49.
29. Ших ЕВ, Махова АА, Гребенщикова ЛЮ. Профилактика недостатка цинка у беременных женщин. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):32-36. DOI: [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2015.6.32-36](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.6.32-36)
30. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Experimental Gerontology*. 2008;43(5):370-377. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.10.013>
31. Al-Jameil N, Tabassum H, Al-Mayouf H, et al. Analysis of serum trace elements-copper, manganese and zinc in preeclamptic pregnant women by inductively coupled plasma optical emission spectrometry: A prospective case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(5):1900-1910.
32. Thaker R, Oza H, Shaikin I, et al. Correlation of Copper and Zinc in Spontaneous Abortion. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019;13(2):97-101. DOI: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5586/>
33. Turan K, Arslan A, Uckan K, et al. Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019;82(7):554-557. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000077>
34. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Maternal Dietary Nutrient Intake and Risk of Preterm Delivery. *American Journal of Perinatology*. 2013;30(7):579-588. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329686>
35. Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, et al. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients*. 2016;8(10):E641. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8100641>
36. National Health and Medical Research Council. *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand* [Internet]. NHMRC; Canberra, Australia; 2005 [cited 2020 April 13]. URL: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nutrient-reference-dietary-intakes.pdf>
37. Fischer Walker CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009;63:591-597. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.9>
38. Rwebembera AA-B, Munubhi EKD, Manji KP, et al. Relationship between infant birth weight  $\leq 2000$  g and maternal zinc levels at Muhimbili National Hospital, Dar Es Salaam, Tanzania. *Journal of Tropical Pediatrics*.

- 2006;52(2):118-125. DOI: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi077>
39. Negandhi PH, Negandhi HN, Zodpey SP, et al. Risk factors for low birth weight in an Indian urban setting: a nested case control study. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 2014;26(5):461-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1010539511431486>
40. Abass RM, Hamdam HZ, Elhassan EM, et al. Zinc and copper levels in low birth weight deliveries in Medani Hospital, Sudan. *BMC Research Notes*. 2014;7:641. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-386>
41. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2013;382(9890):427-451. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)
42. Громова ОА, Торшин ИЮ, Демидов ВИ, и др. Роль остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого экспер. *Лечащий врач*. 2014;11:89-93.
43. Moghimi M, Ashrafzadeh S, Rassi S, et al. Maternal zinc deficiency and congenital anomalies in newborns. *Pediatrics International*. 2017;59(4):443-446. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.13176>
44. Ni W, Yang W, Yu J, et al. Association between selected essential trace element concentrations in umbilical cord and risk for cleft lip with or without cleft palate: A case-control study. *Science of the Total Environment*. 2019;15;661:196-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.171>
45. Demir N, Basaranoglu M, Huyut Z, et al. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(9):1433-1440. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1408064>
46. Adamo AM, Liu X, Mathieu P, et al. Early Developmental Marginal Zinc Deficiency Affects Neurogenesis Decreasing Neuronal Number and Altering Neuronal Specification in the Adult Rat Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;1(13):62. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00062>
1. Grieger JA, Clifton VL. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients*. 2015;7(1):153-78. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010153>
2. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child undernutrition: Global and regional exposures and health consequences. *The Lancet*. 2008;371(9608):243-60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61690-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61690-0)
3. Caggiano V, Schnitzler R, Strauss W, et al. Zinc deficiency in a patient with retarded growth, hypogonadism, hypogammaglobulinemia, and chronic infection. *American Journal of the Medical Sciences*. 1969;257:305-19.
4. Organisation WH. Fact Sheet No 290—Millennium Development Goals (MDGs) 2015 [cited 2020 April 13];6. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-\(mdgs\)#](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-(mdgs)#)
5. Caulfield LE, Black RE. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. World Health Organization; Geneva, Switzerland. 2004;257-279.
6. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: Results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS ONE*. 2012;7:641. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050568>
7. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9121286>
8. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*. 2019;11(10):2273. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102273>
9. Emokpae MA, Fatimehin EB, Obazelu PA. Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria. *African Health Sciences*. 2019;19(3):2798-2805. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i3.56>
10. Berhe K, Gebrearegay F, Gebremariam H. Prevalence and associated factors of zinc deficiency among pregnant women and children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1663. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7979-3>
11. Benes B, Spevackova V, Smid J, et al. Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Central Euro-*

## References

pean Journal of Public Health. 2005;13(4):202-207.

12. Walker JB, Houseman J, Seddon L, et al. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environmental Research*. 2006;100(3):295-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.05.006>

13. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(2):22-33. DOI: <https://doi.org/10.1159/000371618>

14. Maret W. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: Redox control of zinc potentials and zinc signals. *Biometals*. 2009;22:149-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9186-z>

15. King JC. Zinc: An Essential but Elusive Nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94:679S-684S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>

16. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients*. 2012;4(7):782-798. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu4070782>

17. Donangelo CM, Zapata CL, Woodhouse LR, et al. Zinc absorption and kinetics during pregnancy and lactation in Brazilian women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(1):118-124. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.118>

18. Krężel A, Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):E1237. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061237>

19. Caulfield LE, Donangelo CM, Chen P, et al. Red blood cell metallothionein as an indicator of zinc status during pregnancy. *Nutrition*. 2008;24(11-12):1081-1087. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.05.011>

20. Hijova E. Metallothioneins and zinc: Their functions and interactions. *Bratislava Medical Journal*. 2004;105(5-6):230-234.

21. Dempsey C, McCormick NH, Croxford TP, et al. Marginal maternal zinc deficiency in lactating mice reduces secretory capacity and alters milk composition. *The Journal of Nutrition*. 2012;142(4):655-660. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.111.150623>

22. Kim JT, Baek SH, Lee SH et al. Zinc-deficient diet decreases fetal long bone growth through decreased bone matrix formation in mice.

*Journal of Medicinal Food*. 2009;12:118-123. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0647>

23. McCormick NH, King J, Krebs N, et al. Redistribution of tissue zinc pools during lactation and dyshomeostasis during marginal zinc deficiency in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2014;29:170-175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.002>

24. Tian X, Anthony K, Neuberger T, et al. Preconception zinc deficiency disrupts postimplantation fetal and placental development in mice. *Biology of Reproduction*. 2014;90(4):83. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.113910>

25. Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 [cited 2020 April 13];2:CD000230. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000230.pub5/abstract> DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>

26. Daniali SS, Shayegh S, Tajaddin MH, et al. Association of Cord Blood Zinc Level and Birth Weight in a Sample of Iranian Neonates. *International Journal of Preventive Medicine*. 2020;24(11):3. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_160\\_19](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_160_19)

27. WHO recommendations on the delivery of antenatal care as a means of creating a positive pregnancy experience [Internet] [cited 2020 Apr 13]. Russian. Available from: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/anc-positive-pregnancy-experience/ru/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/ru/)

28. Gzhegotsky M, Sukhodolska N. Influence of copper, zinc, cadmium and lead on arising threat of miscarriage in women. *Reproductive Health. Eastern Europe*; 2014;1(31):43-49. Russian.

29. Shikh EV, Makhova AA, Grebenshchikova LYu. Preventing zinc deficiency in pregnant women. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):32-36. Russian. DOI: [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2015.6.32-36](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.6.32-36)

30. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Experimental Gerontology*. 2008;43(5):370-377. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.10.013>

31. Al-Jameil N, Tabassum H, Al-Mayouf H, et al. Analysis of serum trace elements-copper, manganese and zinc in preeclamptic pregnant women by inductively coupled plasma optical emission spectrometry: A prospective case-

controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(5):1900-1910.

32. Thaker R, Oza H, Shaikin I, et al. Correlation of Copper and Zinc in Spontaneous Abortion. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019;13(2):97-101. DOI: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5586/>

33. Turan K, Arslan A, Uckan K, et al. Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019;82(7):554-557. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000077>

34. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Maternal Dietary Nutrient Intake and Risk of Preterm Delivery. *American Journal of Perinatology*. 2013;30(7):579-588. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329686>

35. Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, et al. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients*. 2016;8(10):E641. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8100641>

36. National Health and Medical Research Council. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand [Internet]. NHMRC; Canberra, Australia; 2005 [cited 2020 April 13]. Available from: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nutrient-reference-dietary-intakes.pdf>

37. Fischer Walker CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009;63:591-597. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.9>

38. Rwebembera AA-B, Munubhi EKD, Manji KP, et al. Relationship between infant birth weight  $\leq 2000$  g and maternal zinc levels at Muhimbili National Hospital, Dar Es Salaam, Tanzania. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2006;52(2):118-125. DOI: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi077>

39. Negandhi PH, Negandhi HN, Zodpey SP, et al. Risk factors for low birth weight in an Indian urban setting: a nested case control study. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 2014;26(5):461-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1010539511431486>

40. Abass RM, Hamdam HZ, Elhassan EM, et al. Zinc and copper levels in low birth weight

deliveries in Medani Hospital, Sudan. *BMC Research Notes*. 2014;7:641. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-386>

41. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2013;382(9890):427-451. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)

42. Gromova OA, Torshin IYu, Demidov VI, etc. The role of osteotropic minerals in the prevention and comprehensive treatment of tibia fracture: results of a randomized, placebo-controlled expert. *Lechaschjivrach*. 2014;11:89-93. Russian.

43. Moghimi M, Ashrafzadeh S, Rassi S, et al. Maternal zinc deficiency and congenital anomalies in newborns. *Pediatrics International*. 2017;59(4):443-446. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.13176>

44. Ni W, Yang W, Yu J, et al. Association between selected essential trace element concentrations in umbilical cord and risk for cleft lip with or without cleft palate: A case-control study. *Science of the Total Environment*. 2019;15;661:196-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.171>

45. Demir N, Basaranoglu M, Huyut Z, et al. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(9):1433-1440. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1408064>

46. Adamo AM, Liu X, Mathieu P, et al. Early Developmental Marginal Zinc Deficiency Affects Neurogenesis Decreasing Neuronal Number and Altering Neuronal Specification in the Adult Rat Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;1(13):62. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00062>

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2020 г.  
Поступила после доработки 29 июня 2020 г.  
Принята к печати 17 июля 2020 г.

Received 15 April 2020

Revised 29 June 2020

Accepted 17 July 2020

#### Информация об авторах

**Ольга Валентиновна Прохорова**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повы-

шения квалификации и профессиональной переподготовки и педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург, Российская Федерация, E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru, ORCID:0000-0002-9051-4528.

**Анна Александровна Олина**, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: olina29@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9101-7569.

#### **Information about the authors**

**Olga V. Prokhorova**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining and Pediatric Faculty, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru, ORCID:0000-0002-9051-4528.

**Anna A. Olina**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, First Deputy Director, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: olina29@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9101-7569.



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-11

УДК 612.67

# Особенности гериатрического статуса, определяющие направления геронтологической профилактики пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины

А.А. Шарова 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация  
Автор для переписки: А.А. Шарова (asharova@mail.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Все чаще и чаще первыми специалистами, которые становятся первичным звеном при обращении пациентов за медицинской помощью, становятся не терапевты, неврологи, кардиологи и другие, а врачи эстетической медицины – косметологи, дерматовенерологи, пластические хирурги. **Цель исследования:** Изучение особенностей гериатрического статуса, определяющие направления геронтологической профилактики, пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины. **Материалы и методы:** С целью составления представления о соматическом и гериатрическом статусах пациентов, нами были оценены следующие параметры: наличие динапении, нарушение статуса питания, наличие тревожности и развитие депрессивного синдрома. Нами было исследовано 164 пациента среднего возраста (средний возраст 49,4±2,1 лет) и 164 пациентов пожилого возраста (средний возраст 68,2±2,8 лет), находившихся под наблюдением врачей-косметологов. Также было исследование 104 пациента среднего возраста (средний возраст 46,3±1,9 лет) и 104 пациента пожилого возраста (средний возраст 66,9±2,0 лет), получивших медицинскую помощь у врачей-пластических хирургов. **Результаты:** Выявлено, что потеря аппетита у пациентов пожилого возраста имела статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей тела ( $r=+0,80$ ,  $p<0,05$ ), а неудовлетворительная мобильность у пациентов пожилого возраста статистически значимо коррелировала с отёчностью лица ( $r=+0,78$ ,  $p<0,05$ ). У пациентов среднего возраста имел место нормальный статус питания, в то время как у пациентов пожилого возраста был выявлен феномен недостаточности питания. У пациентов пожилого возраста депрессивный синдром имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей лица ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ) и с преждевременным старением в виде морщин, увядания кожи и других внешних признаков ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ). **Заключение:**

**ние:** У пациентов пожилого возраста отмечалась достоверная закономерность к снижению мотивации к питанию, что сопровождалось низкой оценкой состояния собственного здоровья и недостаточным статусом питания. Имеется высокая распространенность депрессивного синдрома среди пациентов пожилого возраста, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами-косметологами и врачами-пластическими хирургами, причем с усугублением степени по сравнению с пациентами среднего возраста.

**Ключевые слова:** гериатрический статус; врач-косметолог; врач пластический хирург; динапения; тревожно-депрессивный синдром; статус питания; клиника эстетической медицины

**Для цитирования:** Шарова А.А. Особенности гериатрического статуса, определяющие направления геронтологической профилактики пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):561-572. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-11

## Features of the geriatric status guiding gerontological prevention of patients of different ages in aesthetic medicine clinics

Alisa A. Sharova 

Pirogov Russian National University,  
1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia  
*Corresponding author: Alisa A. Sharova (asharova@mail.ru)*

### Abstract

**Background:** More and more often, the first specialists who become the primary link when patients seek medical help are not general practitioners, neurologists, cardiologists and others, but doctors of aesthetic medicine – cosmetologists, dermatovenerologists, plastic surgeons. **The aim of the study:** To study the features of geriatric status guiding gerontological prevention of patients of different ages in clinics of aesthetic medicine. **Materials and methods:** In order to form an idea about the somatic and geriatric status of patients, we evaluated the following parameters: the presence of dinapenia, eating disorders, the presence of anxiety and the development of depressive syndrome. We studied 164 middle-aged patients (average age  $49.4 \pm 2.1$  years) and 164 elderly patients (average age  $68.2 \pm 2.8$  years) from cosmetologists. We also studied 104 middle-aged patients (average age  $46.3 \pm 1.9$  years) and 104 elderly patients (average age  $66.9 \pm 2.0$  years) from plastic surgeons. **Results:** We found that loss of appetite in elderly patients had a statistically significant strong positive correlation with dissatisfaction with the shape of individual body parts ( $r = +0.80$ ,  $p < 0.05$ ), and poor mobility in elderly patients had a statistically significant strong positive correlation with edema ( $r = +0.78$ ,  $p < 0.05$ ). In middle-aged patients, on average, there was a normal nutritional status, while in elderly patients, on average, we detected the phenomenon of malnutrition. In elderly patients, depressive syndrome had a statistically significant strong positive correlation with dissatisfaction with the shape of individual parts of the face ( $r = 0.92$ ;  $p < 0.05$ ) and

with premature aging in the form of wrinkles, skin fading and other external signs ( $r=0.90$ ;  $p<0.05$ ). **Conclusion:** In elderly patients, there was a significant pattern of decreased motivation to eat, which was accompanied by a low assessment of their own health status and insufficient nutritional status. There is a high prevalence of depressive syndrome among elderly patients receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons, and with an aggravation of the degree in comparison with middle-aged patients.

**Keywords:** geriatric status; cosmetologist; plastic surgeon; dynapenia; anxiety and depressive syndrome; nutrition status; aesthetic medicine clinic

**For citation:** Sharova AA. Features of the geriatric status guiding gerontological prevention of patients of different ages in aesthetic medicine clinics. Research Results in Biomedicine. 2020;6(4):561-572. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-11

**Введение.** Все чаще и чаще первыми специалистами, которые становятся первичным звеном при обращении пациентов за медицинской помощью, становятся не терапевты, неврологи, кардиологи и другие, а врачи эстетической медицины – косметологи, дерматовенерологи, пластические хирурги [1-5].

В связи с этим, для улучшения качества оказываемой специализированной медицинской помощи врачами эстетической медицины необходимо оценить соматический и гериатрический статус обратившихся пациентов для дальнейшего формирования скринингового гериатрического подхода и улучшения качества оказываемой медицинской помощи [6-10].

**Цель исследования.** Изучение особенностей гериатрического статуса, определяющие направления геронтологической профилактики, пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины.

**Материалы и методы исследования.** С целью составления представления о соматическом и гериатрическом статусах пациентов, нами были оценены следующие параметры: наличие динапении, нарушение статуса питания, наличие тревожности и развитие депрессивного синдрома.

Нутритивный статус опеределялся нами по следующим параметрам: мотивация к приему пищи, характер и регулярность питания и антропометрические характеристики статуса питания, которые были изучены на основе валидизированно-

го опросника MiniNutritionalAssessment (MNA) в двух частях [1, 11, 12], который является частью патентованной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении на основании специализированного гериатрического осмотра», представленной на сайте АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» ([www.gerontolog.info](http://www.gerontolog.info)) с автоматическим расчетом и обработкой полученных данных. Первая часть позволила получить информацию о физикальных данных, изменяющихся при синдроме мальнутриции или ему сопутствующим заболеваниям; вторая часть позволила дать оценку регулярности и качеству питания, факторам, которые могут влиять на пищевое поведение [13, 14, 15].

Сила мышц была определена при помощи кистевого динамометра, ориентировочная масса мышц была рассчитана по формуле: масса мышц = окружность плеча в области трицепса (см) – 3,14 X толщина кожно-мышечной складки над трицепсом (см) [16, 17, 18].

Выраженность тревожности была выявлена при помощи теста Спилбергера-Ханина, которая имеет 2 подшкалы – личностную и ситуационную. При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31-44 балла – умеренная; 45 и более – высокая.

Методика шкала депрессии Бека используется для диагностики уровня депрессии [19, 20].

У всех врачей и пациентов было взято информационное согласие на участие в данном исследовании. Каждый врач, принимающий участие в предыдущих этапах исследования, предоставил нам информацию о состоянии одного своего пациента среднего возраста (45-59 лет) и одного своего пациента пожилого возраста (60-74 лет), проведя оценку вышеперечисленных состояний у исследуемых.

Таким образом, нами было исследовано 164 пациента среднего возраста (средний возраст  $49,4 \pm 2,1$  лет, из них 105 женщин (64,0%) и 59 мужчин (36,0%)) и 164 пациентов пожилого возраста (средний возраст  $68,2 \pm 2,8$  лет, из них 116 женщин (70,7%) и 48 мужчин (29,3%)) от врачей-косметологов.

Также нами было исследование 104 пациента среднего возраста (средний возраст  $46,3 \pm 1,9$  лет, из них 88 женщин (84,6%) и 16 мужчин (15,4%)) и 104 паци-

ента пожилого возраста (средний возраст  $66,9 \pm 2,0$  лет, из них 97 женщин (93,3%) и 7 мужчин (6,7%)) от врачей-пластических хирургов.

**Результаты и их обсуждение. Оценка нутритивного статуса у пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины.** При анализе позиций опросника первой части нами было отмечено, что изменения статуса питания у пациентов среднего возраста были обусловлены наличием психологических проблем, что составило  $66,8 \pm 1,8$  пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $77,7 \pm 1,3$  пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов, и наличием психологических стрессов, что составило  $68,4 \pm 1,2$  пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $60,2 \pm 1,1$  пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Оценка статуса питания у пациентов разных возрастных групп, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами - косметологами и врачами-пластическими хирургами (количество пациентов в расчёте на 100 человек)**

Table 1

**Assessment of nutrition status in patients of different age groups receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons (number of patients per 100 people)**

Позиция опросника при оценке статуса питания	Врачи-косметологи		Врачи-пластические хирурги	
	Пациенты среднего возраста (n=164)	Пациенты пожилого возраста (n=164)	Пациенты среднего возраста (n=104)	Пациенты пожилого возраста (n=104)
Утрата аппетита	$38,9 \pm 0,7$	$85,7 \pm 1,2^*$	$34,6 \pm 0,9$	$86,7 \pm 2,1^*$
Снижение массы тела на протяжении 1 месяца (более 2 кг)	$34,2 \pm 1,0$	$39,6 \pm 1,2$	$35,3 \pm 0,1$	$34,8 \pm 0,1$
Неудовлетворительная мобильность	$49,2 \pm 1,7$	$79,1 \pm 2,2^*$	$46,2 \pm 1,1$	$75,2 \pm 1,6^*$
Психологические стрессы	$68,4 \pm 1,2$	$51,2 \pm 1,0^*$	$60,2 \pm 1,1$	$50,4 \pm 1,1^*$
Психологические проблемы	$66,8 \pm 1,8$	$56,4 \pm 2,2^*$	$77,7 \pm 1,3$	$66,6 \pm 1,4^*$
Индекс массы тела (менее 18 или более $25 \text{ кг/м}^2$ )	$41,8 \pm 1,0$	$52,1 \pm 1,0^*$	$41,6 \pm 0,1$	$51,7 \pm 0,1^*$

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста

Note: \*  $p < 0.05$  – the difference in indicators is significant between middle-aged patients and elderly patients

Среди пожилых пациентов увеличилась распространённость потери аппетита

и неудовлетворительная мобильность, что составило  $85,7 \pm 1,2$  и  $79,1 \pm 2,2$ , соответ-

ственно, пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $86,7 \pm 2,1$  и  $75,2 \pm 1,6$ , соответственно, пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста.

Изменения психологического статуса у пациентов среднего возраста имели статистически значимую сильную положительную корреляционную связь со следующими синдромальными диагнозами, выставленными в предыдущих этапах исследования: сухая кожа ( $r = +0,82$ ,  $p < 0,05$ ), неудовлетворенность формой отдельных частей лица ( $r = +0,76$ ,  $p < 0,05$ ), отёчность ( $r = +0,75$ ,  $p < 0,05$ ). Потеря аппетита у пациентов пожилого возраста имели статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей тела ( $r = +0,80$ ,  $p < 0,05$ ), неудовлетворительная

мобильность у пациентов пожилого возраста имели статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с отёчностью ( $r = +0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

При анализе позиций опросника второй частью было выявлено, что изменения статуса питания у пациентов среднего возраста были обусловлены низкой долей пациентов с достаточным употреблением белков, что составило  $36,6 \pm 1,8$  пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $35,7 \pm 1,3$  пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов, и низкой долей пациентов с удовлетворительной оценкой собственного здоровья, что составило  $26,2 \pm 1,0$  пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $22,2 \pm 0,1$  пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Оценка статуса питания у пациентов разных возрастных групп, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами - косметологами и врачами-пластическими хирургами (количество пациентов в расчёте на 100 человек)**

Table 2

**Assessment of nutrition status in patients of different age groups receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons (number of patients per 100 people)**

Позиция опросника при оценке статуса питания	Врачи-косметологи		Врачи-пластические хирурги	
	Пациенты-среднего-возраста (n=164)	Пациенты-пожилого-возраста (n=164)	Пациенты-среднего-возраста (n=104)	Пациенты-пожилого-возраста (n=104)
Проживание дома	100,0	98,6±0,1	100,0	97,8±0,1
Приём свыше 3х препаратов ежедневно	46,2±1,0	89,9±1,2*	45,3±1,1	94,8±1,1*
Наличие пролежней	0	0	0	0
Количество основных блюд более трёх	46,2±1,0	22,1±1,4*	40,2±0,1	27,5±1,1*
Достаточное употребление белков	36,6±1,8	18,4±1,2*	35,7±1,3	18,6±1,4*
Достаточное употребление овощей и фруктов	51,8±1,0	32,1±1,1*	51,6±0,1	31,7±1,1*
Достаточный приём жидкости (не менее 30 мл на 1 кг массы тела)	71,7±1,2	76,6±1,2*	77,6±1,2	78,8±1,1
Самостоятельность при приёме пищи	100,0	100,0	100,0	100,0
Собственная оценка питания удовлетворительная	48,1±1,1	19,1±0,9*	46,1±1,1	15,0±0,9*
Собственная оценка здоровья удовлетворительная	26,2±1,0	9,1±1,4*	22,2±0,1	7,5±0,1*
Средний диаметр живота (менее 21 см)	6,6±1,8	6,4±2,2*	6,7±1,3	8,6±1,4
Средний диаметр бедра (менее 31 см)	11,8±1,0	12,1±1,0	11,6±1,0	11,7±1,0

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста

Note: \*  $p < 0.05$  – the difference in indicators is significant between middle-aged patients and elderly patients

У пациентов пожилого возраста перечисленные позиции были еще ниже, чем у пациентов среднего возраста.

Среди пожилых пациентов достаточное потребление белков отмечалось только у  $85,7 \pm 1,2$  и  $79,1 \pm 2,2$ , соответственно, пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $86,7 \pm 2,1$  и  $75,2 \pm 1,6$ , соответственно, пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста. Удовлетворительная оценка собственного здоровья составила  $26,2 \pm 1,0$  пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $22,2 \pm 0,1$  пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста. Также необходимо отметить, что отмечалась низкая доля пациентов пожилого возраста с количеством основных блюд более трёх, что составило  $22,1 \pm 1,4$  пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и  $27,5 \pm 1,1$  пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста.

Недостаточное потребление белков у пациентов среднего возраста имели статистически значимую сильную положительную корреляционную связь со следующими синдромальными диагнозами, выставленными в предыдущих этапах исследования: отёчность ( $r = +0,85, p < 0,05$ ), неудовлетворенность формой отдельных частей тела ( $r = +0,82, p < 0,05$ ). Неудовлетворенность оценкой собственного здоровья у пациентов среднего возраста имела статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей тела ( $r = +0,82, p < 0,05$ ).

Недостаточное потребление белков у пациентов пожилого возраста имели ста-

статически значимую сильную положительную корреляционную связь со следующими синдромальными диагнозами, выставленными в предыдущих этапах исследования: преждевременное старение в виде морщин, увядания кожи и других внешних признаков ( $r = +0,88, p < 0,05$ ), неудовлетворенность формой отдельных частей тела ( $r = +0,85, p < 0,05$ ). Неудовлетворенность оценкой собственного здоровья у пациентов пожилого возраста имела статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с отечностью ( $r = +0,90, p < 0,05$ ), преждевременным старением в виде морщин, увядания кожи и других внешних признаков ( $r = +0,78, p < 0,05$ ).

Особое место занимают следующие полученные нами данные: у пациентов среднего возраста в среднем имел место нормальный статус питания –  $27,6 \pm 0,9$  баллов, что составило  $68,7 \pm 1,0$  пациентов на 100 человек, в то время как у пациентов пожилого возраста в среднем нами был выявлен феномен недостаточности питания –  $18,1 \pm 1,4$  балла, что составило  $77,7 \pm 1,2$  пациентов на 100 человек,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между пациентами среднего и пожилого возраста.

Таким образом, у пациентов пожилого возраста отмечалась достоверная закономерность к снижению мотивации к питанию, что сопровождалось низкой оценкой состояния собственного здоровья и недостаточным статусом питания.

**Оценка динамики и массы мышц у пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины.** При проведении исследования нами было выявлено, что феномен недостаточности питания как параметр геронтологического статуса имел достоверную положительную корреляцию с развитием динамики, то есть мышечной слабостью и не был связан с массой мышц, которая достоверно не изменялась. Нами был определен средний

суммарный показатель правой и левой руки, измеряемый в килограммах.

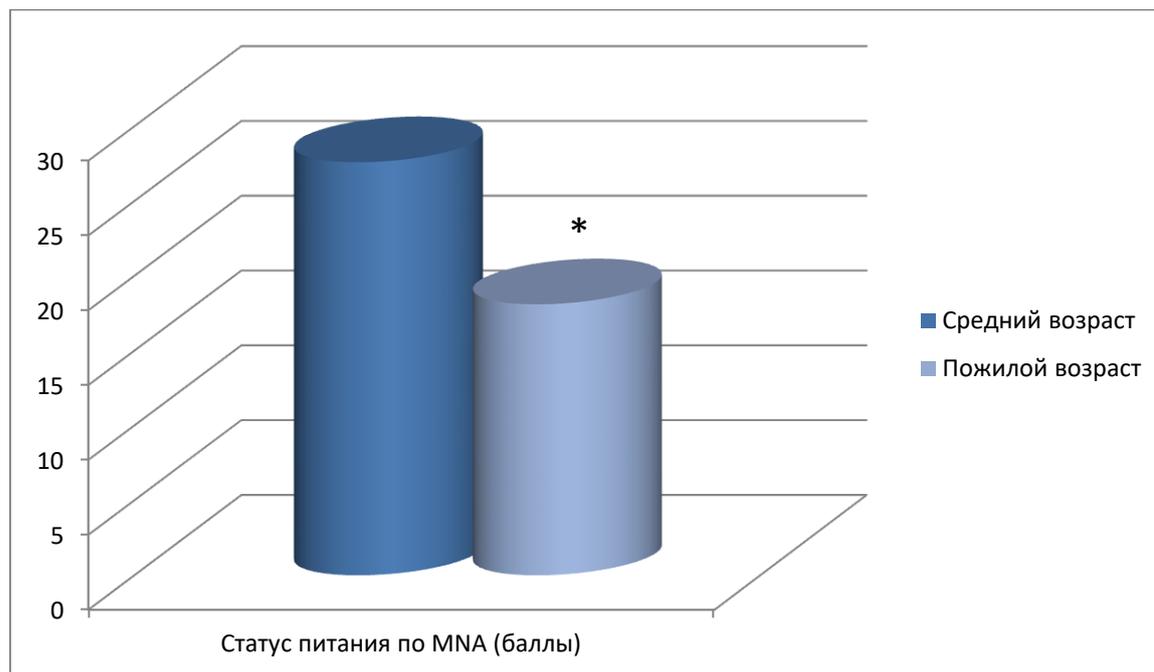


Рис. 1. Статус питания у пациентов разных возрастных групп, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами - косметологами и врачами- пластическими хирургами (в баллах)

Fig. 1. Nutritional status of patients of different age groups receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons (in points)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пожилыми людьми контрольной и основной группы.

Note: \*  $p < 0.05$  – the difference in indicators is significant between the elderly people of the control and main groups.

Это подтверждается результатами, где среди пациентов врачей-косметологов и пациентов врачей- пластических хирургов, сила мышц у пациентов среднего возраста в 1,4 раза больше, чем у пациентов пожилого возраста,  $p < 0,05$ , разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста. Разницы между массой мышц у исследуемых групп пациентов обнаружено практически не было (таблица 3).

Развитие динапении при этом имело достоверную сильную положительную связь с феноменом недостаточности питания, ( $r = +0,82$ ,  $p < 0,05$ ).

**Оценка тревожности у пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины.** При применении теста Спилбергера-Ханина нами было выявлено, что у пациентов среднего возраста в значительной степени выявляется тревожность лёгкой степени,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста. Следует особо отметить, что степень тревожности у пациентов пожилого возраста возрастает и имеет наибольшую распространённость как умеренная. Данные приведены в таблице 4.

Таблица 3

**Оценка мышечной функции у пациентов разных возрастных групп, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами-косметологами и врачами-пластическими хирургами (кг)**

Table 3

**Assessment of muscle function in patients of different age groups receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons (kg)**

Показатель	Врачи-косметологи		Врачи-пластические хирурги	
	Пациенты среднего возраста (n=164)	Пациенты пожилого возраста (n=164)	Пациенты среднего возраста (n=104)	Пациенты пожилого возраста (n=104)
Показатель кистевой динамометрии	25,1±1,3	17,9±1,2*	24,9±1,3	18,1±1,2*
Показатель расчетной массы мышц	20,2±3,4	19,9±3,3	20,3±3,3	19,9±3,3

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста.

Note: \*  $p < 0.05$  – the difference in indicators is significant between middle-aged patients and elderly patients.

Таблица 4

**Оценка уровня тревожности у пациентов разных возрастных групп, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами-косметологами и врачами-пластическими хирургами (в расчете на 100 пациентов)**

Table 4

**Assessment of the level of anxiety in patients of different age groups receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons (per 100 patients)**

Степень тревожности	Врачи-косметологи		Врачи-пластические хирурги	
	Пациенты среднего возраста (n=164)	Пациенты пожилого возраста (n=164)	Пациенты среднего возраста (n=104)	Пациенты пожилого возраста (n=104)
Низкая	39,2±2,1	16,4±2,0*	37,2±2,1	19,4±2,1*
Умеренная	9,4±1,9	44,1±2,8*	9,5±1,9	45,2±2,9*
Высокая	8,6±1,9	36,2±2,7*	9,6±1,9	34,2±2,8*

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста.

Note: \*  $p < 0.05$  – the difference in indicators is significant between middle-aged patients and elderly patients.

Ситуационная тревожность имела достоверную сильную положительную корреляцию с такими ощущениями опрошенных пациентов как «нахожусь в постоянном напряжении» ( $r=+0,92$ ,  $p < 0,05$ ); «я не испытываю чувство внутреннего удовлетворения» ( $r=+0,98$ ,  $p < 0,05$ ); «я взвин-

чен» ( $r=+0,78$ ,  $p < 0,05$ ); «я нервничаю» ( $r=+0,88$ ,  $p < 0,05$ ).

**Оценка тревожности у пациентов разного возраста в клиниках эстетической медицины.** Полученные нами данные по оценке депрессивного состояния приведены в таблице 5.

Таблица 5

**Оценка уровня депрессии у пациентов разных возрастных групп, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами-косметологами и врачами-пластическими хирургами (в расчете на 100 пациентов)**

Table 5

**Assessment of the level of depression in patients of different age groups receiving medical care provided by cosmetologists and plastic surgeons (per 100 patients)**

Степень депрессии	Врачи-косметологи		Врачи-пластические хирурги	
	Пациенты среднего возраста (n=164)	Пациенты пожилого возраста (n=164)	Пациенты среднего возраста (n=104)	Пациенты пожилого возраста (n=104)
Нет расстройств	48,2±2,1	6,4±1,0*	49,2±2,1	5,3±1,0*
Лёгкая степень	25,6±1,9	42,1±2,8*	26,8±1,9	44,1±2,9*
Умеренная	18,2±1,9	26,2±2,7*	17,1±1,9	27,1±2,5*
Выраженная	6,9±1,9	24,2±2,8*	5,8±1,9	22,4±2,5*
Тяжёлая	1,1±1,8	1,1±1,8	1,1±1,8	1,1±1,6

Примечание: \*  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста.

Note: \*  $p < 0.05$  – the difference in indicators is significant between middle-aged patients and elderly patients.

Нами было выявлено, что у пациентов среднего возраста в значительной степени отсутствовала депрессия. Следует особо отметить, что с возрастом степень депрессии резко нарастает. Так, у пациентов пожилого возраста лёгкая степень определялась у 42,1±2,8 пациентов на 100 человек у врачей-косметологов и 44,1±2,9 пациентов на 100 человек у врачей-пластических хирургов,  $p < 0,05$  – разность показателей достоверна между пациентами среднего возраста и пациентами пожилого возраста.

Эти данные свидетельствуют о высокой распространённости депрессивного синдрома среди пациентов пожилого возраста, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами-косметологами и врачами-пластическими хирургами, причем с усугублением степени по сравнению с пациентами среднего возраста.

С помощью корреляционного анализа нам удалось выявить, что у пациентов пожилого возраста депрессивный синдром имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей лица ( $r=0,92$ ;  $p < 0,05$ ) и с преждевременным старением в виде морщин, увядания кожи и других внешних признаков ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Нами было выявлено, что потеря аппетита у пациентов пожилого возраста имели статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей тела ( $r=+0,80$ ,  $p < 0,05$ ), неудовлетворительная мобильность у пациентов пожилого возраста имели статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с отёчностью ( $r=+0,78$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов среднего возраста в среднем имел место нормальный статус питания, в то время как у пациентов пожилого возраста в среднем нами был выявлен феномен недостаточности питания. Следовательно, нами получено, что у пациентов пожилого возраста отмечалась достоверная закономерность к снижению мотивации к питанию, что сопровождалось низкой оценкой состояния собственного здоровья и недостаточным статусом питания.

При проведении исследования нами было выявлено, что феномен недостаточности питания как параметр геронтологического статуса имел достоверную положительную корреляцию с развитием динапии ( $r=+0,82$ ,  $p < 0,05$ ), то есть мышечной слабостью и не был связан с массой мышц, которая достоверно не изменялась.

При применении теста Спилбергера-Ханина нами было выявлено, что у пациентов среднего возраста в значительной степени выявляется тревожность лёгкой степени. Следует особо отметить, что степень тревожности у пациентов пожилого возраста возрастает и имеет наибольшую распространённость как умеренная.

Полученные нами данные также показали, что имеется высокая распространённость депрессивного синдрома среди пациентов пожилого возраста, получающих медицинскую помощь, оказываемую врачами-косметологами и врачами-пластическими хирургами, причем с усугублением степени по сравнению с пациентами среднего возраста.

С помощью корреляционного анализа нам удалось выявить, что у пациентов пожилого возраста депрессивный синдром имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с неудовлетворенностью формой отдельных частей лица ( $r=0,92$ ;  $p<0,05$ ) и с преждевременным старением в виде морщин, увядания кожи и других внешних признаков ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ).

### 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. Ильницкий АН, Прощаев КИ, Трофимова СВ, и др. Превентивная гериатрия, или антивозрастная медицина. Успехи геронтологии. 2015;28(3):589-592.
2. Позднякова МА, Красильникова ОН. Современные возможности косметологии в

условиях областной поликлиники. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;3:48-51.

3. Шепитько ВИ, Ерошенко ГА, Лисаченко ОД. Возрастные аспекты строения кожи лица. Мир медицины и биологии. 2013;3(40):91-97.

4. Смолякова СА, Олисова ОЮ. Коррекция возрастных изменений кожи у женщин с помощью аминокислотного кластера. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(2):50-57.

5. Darhan H, Zoda A, Kikusato M, et al. Correlations between mitochondrial respiration activity and residual feed intake after divergent genetic selection for high- and low- oxygen consumption in mice. Animal Science Journal. 2019;90(7):818-826. DOI: <https://doi.org/10.1111/asj.13210>

6. Gravitz L. Skin. Nature. 2018;563(7732):83-85. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07428-4>

7. Stacy A, Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. Science. 2019;363(6424):227-228. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat4326>

8. Walston J, Hadley E.C., Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society. National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;54(6):991-1001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>

9. Zabihi F, Koeppel H, Achazi K, et al. One-Pot Synthesis of Poly (glycerol- co-succinic acid) Nanogels for Dermal Delivery. Biomacromolecules. 2019;20(5):1867-1875. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01741>

10. Wei L, Zhao X. A new MCM modification cycle regulates DNA replication initiation. Nature Structural and Molecular Biology. 2016;23(3):209-216. DOI: <https://doi.org/10.1038/nsmb.3173>

11. De Andrade Kratz C, De Salles Painelli V, De Andrade Nemezio KM, et al. Beta-alanine supplementation enhances judo-related performance in highly-trained athletes. Journal of Science and Medicine in Sport. 2017;20(4):403-408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.08.014>

12. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. Frontiers in Bioscience - Land-

mark. 2014;19:619-633. DOI:  
<https://doi.org/10.2741/4231>

13. Wang Y, Hekimi S. Understanding Ubiquinone. *Trends in Cell Biology*. 2016;26(5):367-378. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.12.007>

14. Jiao Y, Ma S, Li J, et al. N-Acetyl Cysteine (NAC)-Directed Detoxification of MethacryloylethylCetyl Ammonium Chloride (DMAE-CB). *PLoS One*. 2015;10(8):135-139. DOI:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135815>

15. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RHH. Lipids in the Skin and pH. *Current Problems in Dermatology*. 2018;54:64-70. DOI:  
<https://doi.org/10.1159/000489519>

16. Барило АА, Смирнова СВ. Роль алиментарных факторов и пищевой аллергии в развитии псориаза. *Вопросы питания*. 2020;89(1):19-27. DOI:  
<https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10002>

17. Pirani S. Implementation of a Wound Care Education Project to improve the Wound Care Competency among Psychiatric Nurses: A Quality Improvement Project and Feasibility Study. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2020;14:134-139. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/jpm.12629>

18. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biological Research for Nursing*. 2019;21(1):80-106. DOI:  
<https://doi.org/10.1177/1099800418798047>

19. Dowd A. Displacement trauma: complex states of personal, collective and intergenerational fragmentation and their intergenerational transmission. *Journal of Analytical Psychology*. 2020;65(2):300-324. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/1468-5922.12588>

20. Luci M. Displacement as trauma and trauma as displacement in the experience of refugees. *Journal of Analytical Psychology*. 2020;65(2):260-280. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/1468-5922.12590>

## References

1. Ilnitski AN, Prashchayeu KI, Trofimova SV, et al. Preventive geriatrics or anti-aging medicine. *Advances in Gerontology*. 2015;28(3):589-592. Russian.

2. Pozdnyakov MA, Krasil'nikova ON. Modern opportunities in cosmetology at regional clinic. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;3:48-51. Russian.

3. Shepitko VI, Yeroshenko GA, Lisachenko OD. Age-related aspects of male facial skin structure. *World of Medicine and Biology*. 2013;3(40):91-97. Russian.

4. Smolyakova SA, Olisova OYu. Correction of age-associated changes in the skin in women by amino acid cluster. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh venericheskikh bolezney*. 2015;18(2):50-57. Russian.

5. Darhan H, Zoda A, Kikusato M, et al. Correlations between mitochondrial respiration activity and residual feed intake after divergent genetic selection for high- and low- oxygen consumption in mice. *Animal Science Journal*. 2019;90(7):818-826. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/asj.13210>

6. Gravitz L. Skin. *Nature*. 2018;563(7732):83-85. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/d41586-018-07428-4>

7. Stacy A, Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227-228. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat4326>

8. Walston J, Hadley E.C., Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society. National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;54(6):991-1001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>

9. Zabihi F, Koeppel H, Achazi K, et al. One-Pot Synthesis of Poly (glycerol- co-succinic acid) Nanogels for Dermal Delivery. *Biomacromolecules*. 2019;20(5):1867-1875. DOI:  
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01741>

10. Wei L, Zhao X. A new MCM modification cycle regulates DNA replication initiation. *Nature Structural and Molecular Biology*. 2016;23(3):209-216. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/nsmb.3173>

11. De Andrade Kratz C, De Salles Paim V, De Andrade Nemezio KM, et al. Beta-alanine supplementation enhances judo-related performance in highly-trained athletes. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2017;20(4):403-408. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.08.014>

12. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Frontiers in Bioscience - Landmark*. 2014;19:619-633. DOI:  
<https://doi.org/10.2741/4231>

13. Wang Y, Hekimi S. Understanding Ubiquinone. *Trends in Cell Biology*. 2016;26(5):367-378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.12.007>

14. Jiao Y, Ma S, Li J, et al. N-Acetyl Cysteine (NAC)-Directed Detoxification of MethacryloxyethylCetyl Ammonium Chloride (DMAE-CB). *PLoS One*. 2015;10(8):135-139. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135815>

15. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RHH. Lipids in the Skin and pH. *Current Problems in Dermatology*. 2018;54:64-70. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489519>

16. Barilo AA, Smirnova SV. The role of nutritional factors and food allergy in the development of psoriasis. *Voprosypitaniya*. 2020;89(1):19-27. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10002>

17. Pirani S. Implementation of a Wound Care Education Project to improve the Wound Care Competency among Psychiatric Nurses: A Quality Improvement Project and Feasibility Study. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2020;14:134-139. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpm.12629>

18. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biological Research for Nursing*. 2019;21(1):80-106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418798047>

19. Dowd A. Displacement trauma: complex states of personal, collective and intergenerational fragmentation and their intergenerational transmission. *Journal of Analytical Psychology*.

2020;65(2):300-324.

DOI: <https://doi.org/10.1111/1468-5922.12588>

20. Luci M. Displacement as trauma and trauma as displacement in the experience of refugees. *Journal of Analytical Psychology*. 2020;65(2):260-280. DOI: <https://doi.org/10.1111/1468-5922.12590>

Статья поступила в редакцию 21 июля 2020 г.  
Поступила после доработки 4 сентября 2020 г.  
Принята к печати 22 сентября 2020 г.

Received 21 July 2020

Revised 4 September 2020

Accepted 22 September 2020

#### Информация об авторе

**Алиса Александровна Шарова**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [sharovaa@mail.ru](mailto:sharovaa@mail.ru), ORCID: 0000-0001-8719-8619.

#### Information about the author

**Alisa A. Sharova**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National University, Moscow, Russia, E-mail: [sharovaa@mail.ru](mailto:sharovaa@mail.ru), ORCID: 0000-0001-8719-8619.