

**ВЕСТНИК**  
**Башкирского государственного медицинского**  
**университета**  
сетевое издание **ISSN 2309-7183**  
*Специальный выпуск № 5*



**Специальный выпуск**  
**№ 5, 2023**  
**vestnikbgmu.ru**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ВЕСТНИК**  
**Башкирского государственного медицинского университета**  
*сетевое издание*  
*Специальный выпуск № 5, 2023 г.*

Редакционная коллегия:

Главный редактор: проф. Храмова К.В. (Уфа)

Зам. главного редактора: проф. Нартайлаков М.А. (Уфа)

Члены редакционной коллегии:

проф. Ахмадеева Л.Р. (Уфа); проф. Валишин Д.А. (Уфа); проф. Верзакова И.В. (Уфа); проф. Викторова Т.В. (Уфа); проф. Галимов О.В. (Уфа); проф. Гильманов А.Ж. (Уфа); проф. Гильмутдинова Л.Т. (Уфа); проф. Еникеев Д.А. (Уфа); проф. Загидуллин Н.Ш. (Уфа); проф. Катаев В.А. (Уфа); к.м.н. Кашаев М.Ш. (Уфа); проф. Мавзютов А.Р. (Уфа); проф. Малиевский В.А. (Уфа); проф. Минасов Б.Ш. (Уфа); проф. Моругова Т.В. (Уфа); проф. Новикова Л.Б. (Уфа); проф. Сахаутдинова И.В. (Уфа); доц. Цыглин А.А. (Уфа)

Редакционный совет:

Член-корр. РАН, проф. Аляев Ю.Г. (Москва); проф. Бакиров А.А. (Уфа); проф. Вольф Виланд (Германия); проф. Вишневский В.А. (Москва); проф. Викторов В.В. (Уфа); проф. Гальперин Э.И. (Москва); проф. Ганцев Ш.Х. (Уфа); академик РАН, проф. Долгушин И.И. (Челябинск); академик РАН, проф. Котельников Г.П. (Самара); академик РАН, проф. Кубышкин В.А. (Москва); проф. Мулдашев Э.Р. (Уфа); проф. Прокопенко И. (Великобритания); проф. Созинов А.С. (Казань); член-корр. РАН, проф. Тимербулатов В.М. (Уфа); доц. Хартманн Б. (Австрия); академик РАН, проф. Чучалин А.Г. (Москва); доц. Шебаев Г.А. (Уфа); проф. Шигуан Ч. (Китай); проф. Боафен Я. (Китай)

Состав редакции сетевого издания «Вестник Башкирского государственного медицинского университета»:

зав. редакцией – к.м.н. Насибуллин И.М.

научный редактор – к.филос.н. Афанасьева О.Г.

корректор-переводчик – к.филол.н. Майорова О.А.

СМИ «ВЕСТНИК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА»  
ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ, ИНФОРМАЦИОННЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ И МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ (РОСКОМНАДЗОР) 31.01.2020, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ  
НОМЕР В РЕЕСТРЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СМИ СЕРИЯ Эл № ФС 77-77722  
© ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ, 2023

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION  
BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY  
THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION

**VESTNIK**  
**BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY**  
*Special issue*  
*online news outlet № 5, 2023*

Editorial board:

Editor-in-chief: Professor Khramova K.V. (Ufa)

Deputy editor-in-chief: Professor Nartailakov M.A. (Ufa)

Members of editorial board:

professor Akhmadeeva L.R. (Ufa); professor Valishin D.A. (Ufa); professor Verzakova I.V. (Ufa); professor Viktorova T.V. (Ufa); professor Galimov O.V. (Ufa); professor Gilmanov A.Zh. (Ufa); professor Gilmutdinova L.T.(Ufa); professor Yenikeev D.A. (Ufa); professor Zagidullin N.Sh. (Ufa); professor Kataev V.A. (Ufa); associate professor Kashaev M.Sh. (Ufa); professor Mavzyutov A.R. (Ufa); professor Malievsky V.A. (Ufa); professor Minasov B.Sh. (Ufa); professor Morugova T.V. (Ufa); professor Novikova L.B. (Ufa); professor Rakhmatullina I.R. (Ufa); professor Sakhautdinova I.V. (Ufa); associate professor Tsyglin A.A. (Ufa)

Editorial review board:

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences professor Alyaev Yu.G. (Moscow); professor Bakirov A.A. (Ufa); professor Wolf Wieland (Germany); professor Vishnevsky V.A. (Moscow); professor Viktorov V.V. (Ufa); professor Galperin E.I. (Moscow); professor Gantsev Sh.Kh. (Ufa); academician of the Russian Academy of Sciences, professor Dolgushin I.I. (Chelyabinsk); academician of the Russian Academy of Sciences, professor Kotelnikov G.P. (Samara); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Kubyshkin V.A. (Moscow); professor Muldashev E.R. (Ufa); professor Prokopenko I. (Great Britain); professor Sozinov A.S. (Kazan); corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor Timerbulatov V.M. (Ufa); associate Professor Hartmann B. (Austria); academician of the Russian Academy of Sciences, professor Chuchalin A.G. (Moscow); associate professor Shebaev G.A. (Ufa); professor Shiguang Zh. (China); professor Yang B. (China)

Editorial staff of the online publication "Vestnik of Bashkir State Medical University":

Managing editor: Nasibullin I.M., MD, PhD

Science editor: Afanasyeva O.G., PhD

Translator-proofreader: Mayorova O.A., PhD

NEWS OUTLET "VESTNIK OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY" REGISTERED WITH THE  
FEDERAL SERVICE FOR SUPERVISION IN THE SPHERE OF COMMUNICATIONS, INFORMATION  
TECHNOLOGY AND MASS COMMUNICATIONS (ROSKOMNADZOR) 31.01.2020, REGISTRATION NUMBER  
IN THE REGISTER OF REGISTERED MEDIA EI No. FS 77-77722  
© FSBEI HE BSMU OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA, 2023

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ  
«БИОЛОГИЯ-ШАГ В МЕДИЦИНУ БУДУЩЕГО»  
15 июня**

**под редакцией**  
профессора Т.В. Викторовой

**Редакционная коллегия:**  
профессор Г.Ф. Кoryтина,  
доцент С.М. Измайлова,  
ассистент С.Р. Казанцева

**Ответственный секретарь**  
С.Р. Казанцева

Уфа 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>1. Альметова А.А.</b> ПРИОНЫ И ПРИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	7
<b>2. Баймуратов А.М.</b> НОВЫЙ МЕТОД ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ	14
<b>3. Баумгартен Ю.С., Волкова А.Т.</b> ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ОТ ВЫШЕК СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ	24
<b>4. Борисова С.В.</b> ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА В КРОВИ ВЕГЕТАРИАНЦЕВ ОТ ОБОГАЩЕНИЯ ДИЕТЫ МЯСНЫМИ ПРОДУКТАМИ	30
<b>5. Булякбаева Ю.Х., Воробьева Е.В.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛАДА АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (FABP2) В ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА	35
<b>6. Вебер А.В., Корыгина Г.Ф.</b> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА	40
<b>7. Воробьев П.А., Горбунова В.Ю.</b> БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ БЕЛКОВЫХ ПРОДУКТОВ ГЕНА FABP2	49
<b>8. Гильванов И.М.</b> ГАЛАКТОЗЕМИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ	57
<b>9. Гиндуллин Э.М., Корыгина Г.Ф.</b> ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В МИРЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	64
<b>10. Горбунова В.Ю., Воробьева Е.В., Галеев М.Г.</b> СИГНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ ЛЕПТИНА ( <i>LEP</i> ), <i>NOTCH1</i> ( <i>NOTCH1</i> ) И ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ 4 ( <i>CDK4</i> ) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	71
<b>11. Горухчиева Ф.А., Викторова Т.В., Смыр С.Д., Эрдман В.В., Трапш Х.З., Амаба С.Т., Конджария И.Г., Матуа А.З.</b> ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У АБХАЗОВ В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ	82
<b>12. Дობаджян Н.В., Ахуба Л.О., Джинджолия В.Г., Ардзинба И.Б., Ашуба И.Э., Миквабия З.Я.</b> РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОГНОЗЕ СОСУДИСТЫХ НОЗОЛОГИЙ	93
<b>13. Зиятдинова Ю.Д., Кадырова С.Ф.</b> АНАЛИЗ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРООРГАНИЗМОВ, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ГКУЗ РБ РКБ № 2	99
<b>14. Исхакова Г.М., Викторова Т.В., Гуламанова Г.А.</b> ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ОБРАЗОВАНИЯ ПУТЕМ ФОРМИРОВАНИЯ МОТИВАЦИИ	105
<b>15. Каландия Т.З., Гамгия Л.В., Шервашидзе Н.В., Ахуба Л.О., Дობаджян Н.В., Джинджолия В.Г., Миквабия З.Я.</b> ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ АБХАЗИИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ	109
<b>16. Кашапов Р.Р.</b> ТЕЛОМЕРЫ И ИХ УЧАСТИЕ В ПРОЦЕССАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА	120
<b>17. Кожухарь А.А., Измайлова С.М., Акилов Р.З.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ СОРТОВ ИРИСА, ВЫВЕДЕННЫХ БАШКИРСКИМИ УЧЕНЫМИ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ	129
<b>18. Писарская В.А.</b> СИНТЕЗ ГЕНОМА-ШАГ В БУДУЩЕЕ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ	134
<b>19. Плотников Д.Н.</b> СИНДРОМ ДЖЕЙКОБСА: ОДНО ИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ	138
<b>20. Пономарева М.А., Корыгина Г.Ф.</b>	

CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	144
<b>21. Ризоева О.А., Холбеков М.Ё.</b> КОРЕЛЯЦИЯ ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИХ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ ТАДЖИКИСТАНА	155
<b>22. Савельева О.Н., Карунас А.С., Власова А.О., Ахмадуллина А.Р., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ МИКРОРНК И ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ МИКРОРНК В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ИНДИВИДОВ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН	155
<b>23. Саитова Д.Э.</b> РОЛЬ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В РАЗВИТИИ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ЛЕБЕРА	163
<b>24. Сапронов Д.Н.</b> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОДНОКАМЕРНОГО (ГИДАТИДНОГО) ЭХИНОКОККОЗА	168
<b>25. Смыр С.Д., Магуа А.З., Трапш Х.З., Амаба С.Т., Миквабия З.Я.</b> ОПЕРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЕЖАЕСТИ COVID-19	173
<b>26. Федорова Ю.Ю., Нургалиева А.Х., Прокофьева Д.С., Псянчина Р.М., Кучина Е.С., Мурзина Р.Р., Петрова С.Г., Масалимова М.Д., Самирханова Э.Р., Биккузина С.К., Хуснутдинова Э.К.</b> АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ ( <i>MTHFR</i> ) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ	183
<b>27. Хазигалеева А.В.</b> ТАРГЕТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	197
<b>28. Ханова М.Р.</b> ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ В Г. БИРСК ЗА ПЕРИОД С 2019 ПО 2021 ГОДА	190
<b>29. Хасанова А.Т.</b> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ МИКОВСКОГО-ШОФФАРА	195
<b>30. Холбеков М.Ё., Муродова Ф., Шукурова М.Т.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У УШАСТЫХ ЕЖЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	213
<b>31. Хомиджонова Д.Х., Холбеков М.Ё.</b> СОСТОЯНИЕ АГРЕССИИ У СТУДЕНТОВ НА ФОНЕ БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ БРАКОВ ИХ РОДИТЕЛЕЙ	219
<b>32. Шакаев М.А., Узбекова К.Р.</b> ПРИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДРУГИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	226
<b>33. Akshay Vinod Dhokane</b> GENETICALLY ENGINEERED DESIGNER BABIES	234
<b>34. Jena Ritesh Kumar, Sairanova E.</b> REVIEW ARTICLE: HUMAN STOMACH STEM CELLS FOR THE TREATMENT OF DIABETES	236
<b>35. Rishab Raj</b> PHAGE THERAPY AND PHAGE DISPLAY TECHNOLOGY	239
<b>36. Singh Shreya, Viktorova T.V.</b> REVIEW ARTICLE: GENETIC AETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER WITH MAIN REFERENCE TO THE PTCHD1 GENE OF THE X CHROMOSOME	244
<b>37. Swain Supreet, Sairanova E.</b> REVIEW ARTICLE: CANCER TREATMENT ON THE BASIS OF GENE THERAPY AND GENETIC ENGINEERING	247
<b>38. Tinashe Z.H., Gabdullina D.R., Volkova A.T.</b> SOME ASPECTS OF THE DISEASE OF THE POPULATION OF ZIMBABWE-MALARIA	251

УДК 574/577

Альметова А.А.

### **ПРИОНЫ И ПРИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Научный руководитель – к.б.н., доцент С.М. Измайлова  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

#### **Аннотация**

Все прионные заболевания вызываются прионами (поверхностными гликопротеинами клеток, отличающимися от обычных прионных белков третичной структурой). На сегодняшний день все прионные заболевания являются смертельными, до сих пор не удалось изобрести эффективного лекарства, однако существуют методы экспериментального лечения. Выделяют три способа заражения: из-за спонтанного возникновения, поступления возбудителя извне и мутации в генах. Единственный способ борьбы с прионными заболеваниями – профилактика и просветительская деятельность среди населения.

**Ключевые слова:** прион, прионный белок, прионные заболевания, профилактика, диагностика.

Almetova A.A.

### **PRIONS AND PRION DISEASES**

Scientific Advisor – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor S.M. Izmailova  
*Bashkir state medical university, Ufa*

#### **Abstract**

All prion diseases are caused by prions (surface glycoproteins of cells that differ from ordinary prion proteins by their tertiary structure). Today all prion diseases are fatal, it has not yet been possible to invent an effective drug, but there are methods of experimental treatment. There are three ways of infection: due to spontaneous occurrence, the arrival of the pathogen from the outside and mutations in the genes. The only way to combat prion diseases is prevention and educational activities among the population.

**Key words:** prion, prion protein, prion diseases, prevention, diagnostics.

#### **Актуальность**

На сегодняшний день на 1 млн человек приходится всего один больной с прионным заболеванием. Но далеко не все страны проводят мониторинг случаев этих смертельных болезней на своей территории, поэтому количество больных может намного превышать данные официальной статистики. Более того из-за длительного инкубационного периода больные, сами того не подозревая, могут становиться источниками передачи инфекционного агента. А так как все прионные заболевания являются неизлечимыми, то необходимо принимать меры по остановке их распространения среди населения. На сегодняшний день единственным эффективным средством борьбы является профилактика, меры по обеспечению которой входят в обязанности врачей.

### **Цель исследования**

Определение строения приона и его отличия от нормального прионного белка, а также разбор механизма заражения прионными заболеваниями и поиск наиболее эффективных способов их диагностики и профилактики.

### **Материалы и методы**

Анализ различных информационных источников и результатов исследования прионов и прионных заболеваний, а также сравнение и сопоставление полученных теоретических данных.

### **Результаты и обсуждение**

В 18 веке человеком было описано первое прионное заболевание - скрепи («почесуха») овец. Болезнь быстро распространялась по территории Европы, уничтожая целые фермерские хозяйства. Парламенту удалось взять ситуацию под контроль только после запрещения инбридинга и полного уничтожения стад, где присутствовала хотя бы одна больная особь. Долгие годы во многих странах существовал запрет на ввоз английский овец. Так, в США скрепи впервые была зафиксирована лишь в 1947 году, а в Австралии и Новой Зеландии не встречается вообще. В России почесуха распространена в Ярославской, Владимирской и Костромской областях. Было замечено, что микропрепараты головного мозга больной овцы под микроскопом напоминают губку.

В 1920-х годах ученые Ганс-Герхард Крейтцфельд и Альфонс Якоб обнаружили одно из прионных заболеваний человека. Больные имели следующие симптомы: быстрая потеря памяти, нарушение координации движений, в препаратах мозга обнаруживались характерные губчатые структуры. Данное заболевание было названо в честь своих первооткрывателей – болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ).

В 1957 году Даниэль Карлтон Гайдусеки и Винсант Зигас изучали течение таинственного заболевания аборигенов племени Форе, которое местные называли «куру». Больные не могли самостоятельно передвигаться и даже сидеть прямо. При вскрытии погибших обнаруживалось аномальное изменение структуры головного мозга, под микроскопом напоминавшее губку. Вскоре была выявлена связь данного заболевания с ритуальным каннибализмом, в ходе которого женщины и дети съедали мозг умершего соплеменника, чтобы унаследовать его мудрость и силу. После искоренения этого обычая, случаи заболевания стала встречаться намного реже. За описание куру в 1976 году Даниэль Карлтон Гайдусек был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. [4]

Все описанные выше случаи заболеваний характеризовались длительным инкубационным периодом (от нескольких месяцев до десятилетий), обнаружением пустот на микропрепаратах ЦНС и неизменным летальным исходом.

Перед учеными 20 века стояла колоссальная задача: поиск возбудителя таинственных заболеваний. Это стало возможным с развитием экспериментальных методов биохимии. Так как инкубационный период заболеваний может достигать десятилетий, то их изучение в лабораторных условиях было крайне неудобно. Прорыв в этой сфере произошел в 1961 году, когда в ходе экспериментов первые симптомы заболевания у мыши проявились всего на 7 месяц после заражения, что сделало возможным испытания в лабораториях. Вскоре ученым удалось заразить почесухой одну овцу от другой через бесклеточный фильтрат. Кроме того, даже после облучения УФ и ионизирующим излучением фильтрат сохранил свою высокую заражающую способность [3]. Это означало, что возбудителем являлись не бактерии, вирусы, простейшие или грибы.

Тогда ряд ученых выдвинул предположение, что искомым агентом является белок, способный к самовоспроизведению в клетках.

Данная гипотеза была доказана С. Прузинером в 1982 году, когда ему удалось выделить и описать белок, способный в чистом виде вызывать почесуху овец. Как выяснилось позже, он был устойчив к действию фермента протеазы, но подвергался разрушению под ионизирующим излучением в присутствии кислорода, что свойственно гидрофобным белкам, имеющим большое сродство с липидами.

С. Прузинер назвал инфекционный белок «прионом». Благодаря методам секвенирования, вскоре была получена его первоначальная форма – нормальный «прионный белок» (PrP). РНК, кодирующая образование этого белка, была обнаружена в здоровом мозге.

Так, было доказано, что все прионные заболевания вызываются изменением третичной структуры обычного прионного белка PrP<sup>C</sup> на аномальную с образованием прионов PrP<sup>Sc</sup>. Все прионные заболевания относятся к трансмиссивным губкообразным энцефалопатиям.

Согласно «Прионной гипотезе» С. Прузинера, существует три способа заражения прионными заболеваниями [1]:

- 1) Спонтанно (спорадические формы) – 85%.
- 2) На основе поступления приона извне (приобретенные формы) – 5%.

3) В результате мутации в гене PRNP, находящемся на коротком плече 20 хромосомы человека, кодирующем образование нормального прионного белка (генетические формы) – 10%.

В норме прионный белок содержит 40%  $\alpha$ -спиралей и всего 3%  $\beta$ -складчатых слоев. В прионе, в свою очередь, преобладают  $\beta$ -складчатые слои – 43%, а количество  $\alpha$ -спиралей составляет всего 30% [1]. Это объясняет его устойчивость к расщеплению и высокую инфекционность. При этом прионный белок и прион отличаются только третичной структурой, а первичная аминокислотная последовательность всегда одинакова, в связи с чем, у организма, зараженного прионным заболеванием, будет отсутствовать иммунная реакция на возбудителя. Постепенно прионы накапливаются в пораженной ткани, вызывая ее повреждения и гибель.

Нормальный прионный белок является поверхностным гликопротеином клеток нервной системы и органов иммунной защиты [4]. Он выполняет следующие функции: защита нервной системы в условиях окислительного стресса, регуляция метаболизма кальция и меди, поддержание циркадных ритмов как внутри одной клетки, так и в организме в целом.

Рассмотрим механизм заражения прионным заболеванием алиментарным способом. Прионы, попавшие в организм с зараженной пищей, всасываются в кишечнике и попадают в кровь и лимфу. Постепенно прионы оседают в органах иммунной защиты (в селезенке, миндалинах, аппендиксе, крупных лимфатических узлах), вступают в контакт с «местными» прионными белками и инициируют их превращение в прионы, изменяя третичную конфигурацию [1]. Ученые считают, что удаление селезенки, способно отсрочить дебют прионного заболевания.

После полного поражения иммунных органов прионы направляются в головной мозг через кровь (преодолевая ГЭБ) или по блуждающему и периферическим нервам (нейроинвазия). Из-за превращения прионных белков ЦНС в прионы, образуются амилоидные фибриллы [5]. Каждая фибрилла представляет собой ось, к которой могут прикрепляться новые молекулы PrP конкретного вида. Однако у каждого вида прионный белок имеет свои особенности строения, из-за чего межвидовая передача прионных заболеваний нехарактерна (есть исключения в виде варианта БКЯ). Постепенно амилоидные волокна формируют амилоидные бляшки, вызывают склероз и разрастание нейроглии (в основном астроглии), приводя к гибели нейронов и формированию пустот на микропрепаратах головного мозга.

После полного поражения ЦНС прионы по периферическим нервам распространяются по всему организму, что вызывает амилоидные отложения в стенках внутренних органов.

На данный момент ученым известно всего 6 прионных заболеваний, поражающих человека [1]:

1) Болезнь Крейтцфельда-Якоба:

На нее приходится 85% всех случаев прионных заболеваний человека. Характеризуется быстро прогрессирующей деменцией, атаксией и миоклонусом. Существует несколько форм БКЯ: спорадическая, генетическая, ятрогенная и вариант БКЯ (вБКЯ).

Ятрогенная форма опасна тем, что передается через переливание зараженной крови, пересадку сетчатки от больного БКЯ донора, а также через лекарственные препараты, содержащие соматотропин больного человека.

БКЯ был впервые зафиксирован в 1995 году. В результате употребления в пищу мяса КРС, зараженного коровьим бешенством, произошла межвидовая передача прионного заболевания от коров человеку. вБКЯ отличается от классической формы тем, что слабоумие наступает намного позже, однако пациенты довольно быстро теряют способность к самообслуживанию. Кроме того, данная форма заболевания поражает в основном молодых людей до 30 лет, их выживаемость превышает 14 месяцев.

2) Болезнь Герстмана—Штраусслера—Шейнкера:

Наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом развивается в среднем возрасте. Продолжительность жизни при обнаружении первых симптомов составляет от 2 до 10 лет. Наблюдаются классические для прионных заболеваний симптомы.

3) Варибельная протеаза-чувствительная прионопатия:

Характеризуется расстройством психики, паркинсонизмом, атаксией. Заболевание интересно тем, что прионы разрушаются под воздействием протеазы. Однако наблюдается разная степень чувствительности к ферменту, отсюда «варибельная». Для диагностики заболевания применяется иммуноблоттинг.

4) Фатальная (семейная) бессонница:

Наследственное или спорадическое заболевание, на начальных этапах характеризующееся проблемами с засыпанием. Вскоре к ранним симптомам присоединяются сильнейшие панические атаки и быстрая потеря веса.

5) Куру:

Редкое прионное заболевание, эндемичное для Новой Гвинеи и племени Форэ, распространялось через ритуальный каннибализм. Характеризуется крайне длительным

инкубационным периодом – до 50 лет. В 2009 году у некоторых аборигенов была обнаружена врожденная устойчивость к куру, благодаря полиморфизму гена PRNP.

б) ПЗ, ассоциированное с диареей и вегетативной нейропатией:

Обнаружено в 2013 году у 11 членов британской семьи. Возникает в результате мутации в гене PRNP, приводящей к укорачиванию прионного белка, в результате чего у такого белка отсутствует «якорь», что создает предпосылку для его миграции в другие ткани. Особенностью является то, что симптомы повреждения периферических органов преобладают в начале болезни, а симптомы повреждения ЦНС возникают позже.

Мы понимаем, что на данный момент предотвращение развития спорадических и наследственных форм прионных заболеваний просто невозможно. Однако мы можем сократить количество больных, получающих прионы извне. Для того чтобы избежать заражения прионными заболеваниями, необходимо использовать в работе средства индивидуальной защиты, что позволит предотвратить контакт слизистых оболочек с любыми биологическими жидкостями больного. Если этого не удалось избежать, то необходимо провести дезинфекцию кожи 4% раствором NaOH в течение 10 минут, а затем промыть под проточной водой.

Для полной защиты нужно избегать не только биологических жидкостей, но и трупов больных животных, так как прионы сохраняют способность к заражению еще в течение 3 лет, благодаря связям, образующимся с глиной. Кроме того команда С. Прузинера обнаружила высокое содержание прионов в навозе.

Современная диагностика прионных заболеваний на ранних стадиях включает:

- 1) Центрифугирование, основанное на способности осаждать прионы.
- 2) Амплификацию с новой технологией, называемой оптическим иммунологическим анализом прилежащих волокон, и некоторыми специфическими антителами против прионов.

На поздних стадиях развития прионных заболеваний диагностика проводится с помощью аппарата магнитно-резонансной томографии (МРТ) и электроэнцефалографа.

Хотя лекарство против прионов пока не существует, ученым удалось достигнуть некоторых результатов в этой сфере. Например, была разработана вакцина против прионных заболеваний мышей, что в будущем может послужить основой для разработки вакцины против болезней человека. Кроме того, в 2006 году, благодаря методам генной инженерии, была получена корова, лишённая гена PRNP, кодирующего образование прионного белка, а значит, такая корова имела врожденный иммунитет против коровьего бешенства.

Ученые Соня Валлабх и Эрик Миникель разработали лечение, способное отсрочить появление первых симптомов прионного заболевания у человека [2]. Для этого необходимо снизить концентрацию прионных белков в ЦНС. В организм больного будут вводить антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), способные связываться с РНК, кодирующей образование прионных белков, и разрушать ее. Эффективность работы препарата будет оцениваться по специальному биомаркеру – концентрации прионных белков в спинномозговой жидкости. Способ подсчета их уже разработан учеными, и в 2024 году планируется начать лабораторные испытания на больных.

### **Заключение и выводы**

Таким образом, мы выяснили, что прион отличается от нормального прионного белка своей третичной структурой, а именно высоким процентным содержанием  $\beta$ -складчатых слоев. Кроме того, мы определили, что одним из основных способов заражения прионными заболеваниями является получение прионов извне, поэтому единственная возможная профилактика – избегать контакта с биологическими жидкостями потенциального больного. И хотя на данный момент не существует эффективного способа лечения прионного заболевания, ученые активно работают над его разработкой.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Заваденко, Н.Н. Прионные заболевания человека: современные аспекты [Текст] / Н.Н. Заваденко, Г.Ш. Хондкарян, Р.Ц. Бембеева, А.А. Холин, Е.Н. Саверская // Журнал неврологии и психиатрии. - 2018. - №6. – С. 88-95.
2. Валлабх Миникель, Э. Пресечь прионную болезнь [Текст] / Э. Валлабх Миникель, С. Миникель Валлабх // В мире науки. – 2020. - №4/5. – С. 136-143.
3. Somerville R.A. TSE agent strains and PrP: reconciling structure and function // [Trends : journal.](#) — 2002. — Vol. 27, №. 12. — P. 606—612.
4. <https://habr.com/ru/articles/482446/>.
5. <https://biomolecula.ru/articles/altsgeimerovskii-neirotoksin-iadovity-ne-tolko-fibrilly>.

### ***Сведения об авторе статьи:***

1. **Альметова Аида Александровна** – студентка 103 группы лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет.

Баймуратов А.М.  
**НОВЫЙ МЕТОД ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Научный руководитель д.б.н., проф. кафедры биологии БГМУ Корытина Г.Ф.  
*Башкирский государственный медицинский университет*

**Резюме**

В статье рассмотрены результаты исследования опубликованного в журнале “Nature Communications” в 2022 году, в котором описывается эксперимент *in vivo*, где *E. coli* Nissle 1917, сконструированные для термически контролируемого ингибирования контрольных точек, способны проникать в опухоли из системного кровотока, активироваться в ответ на сфокусированный ультразвук и, поддерживая эту активность, по меньшей мере, в течение двух недель после 1-часового лечения, значительно снижают рост солидной опухоли.

**Ключевые слова:** биомедицинская инженерия, биотехнология, синтетическая биология, иммунология опухолей.

**Введение**

Опухоль – состояние, так же известное, как новообразование, неоплазия, неоплазма, представляющую собой новообразованную ткань, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки [2]. Стандартные методы лечения опухолей включает в себя уничтожение следующими способами: оперативное вмешательство; введение химиопрепаратов; лучевая или радиотерапия; иммунотерапия. Одним из современных методов с высоким потенциалом развития в медицине является использование различных инженерных клеток, активность которых связана с высвобождением ингибиторов, что подавляет деление раковых клеток. По причине того, что клетки определенной анатомической области начинают бесконтрольно делиться, отдавая при этом различные метастазы – отделившиеся клетки, переносимые с током крови или лимфы на иные участки организма с последующим развитием – лечение принимает длительный и обостренный характер. Именно поэтому важно разработать особые методы борьбы, включающие в себя нацеливание мощных терапевтических средств в различных биологических и клинических сценариях.

Целью данной работы является изучение результатов исследования Abedi M.H. et al. [1], опубликованного в журнале “Nature Communications” в 2022 году по новому методу иммунотерапии злокачественных новообразований.

**Принципы метода**

В 2022 году было опубликовано исследование группой Abedi M.H. et al. [1], которое привлекло внимание многих ученых в области онкологии и фармакотерапии злокачественных новообразований. Авторами работы был разработан метод,

рассматривающий использование бактерий вида *E. coli* Nissle 1917. Используя свои свойства проникать в опухоль, такие бактерии могут быть сконструированы для функционирования в качестве эффективных средств клеточной терапии путем выделения терапевтических полезных веществ, непосредственно убивающих опухолевые клетки или реконструирующих микросреду для стимулирования противоопухолевого иммунитета [3,4,5]. При этом важно придерживаться соображениям безопасности, поскольку введение бактерий пациентам с ограниченным контролем их активности, а также биораспределением может привести к серьезным последствиям. Важно направить их деятельность лишь на опухолевые образования.

Существует несколько механизмов регуляции функции микроорганизмов. Одним из них являются системно вводимые химические индукторы, они удобны в применении, но без возможности воздействия на конкретную область [6,7]. Другим вариантом являются элементы управления, индуцируемые светом, способны обеспечивать высокую пространственно-временную точность [8,9,10], но возникает ограничение в виде непрохождении света во внутри лежащие ткани организма [11]. Рассматривается вариант радиационно-индуцированных промоторов, обладающих глубокой проникающей способностью, но, из-за наличия ионизирующего излучения, присутствует риск повреждения здоровых клеток пациента, а также самих инженерных клеток [12]. И наиболее приемлемым считается способ, основанный на температурной регуляции транскрипции, обеспечивающий полный пространственно-временной контроль за счет того, что температуру можно регулировать в пределах адекватно переносимого диапазона на уровне глубоких тканей с возможностью использования неинвазивных методов, таких как сфокусированный ультразвук (FUS) [13].

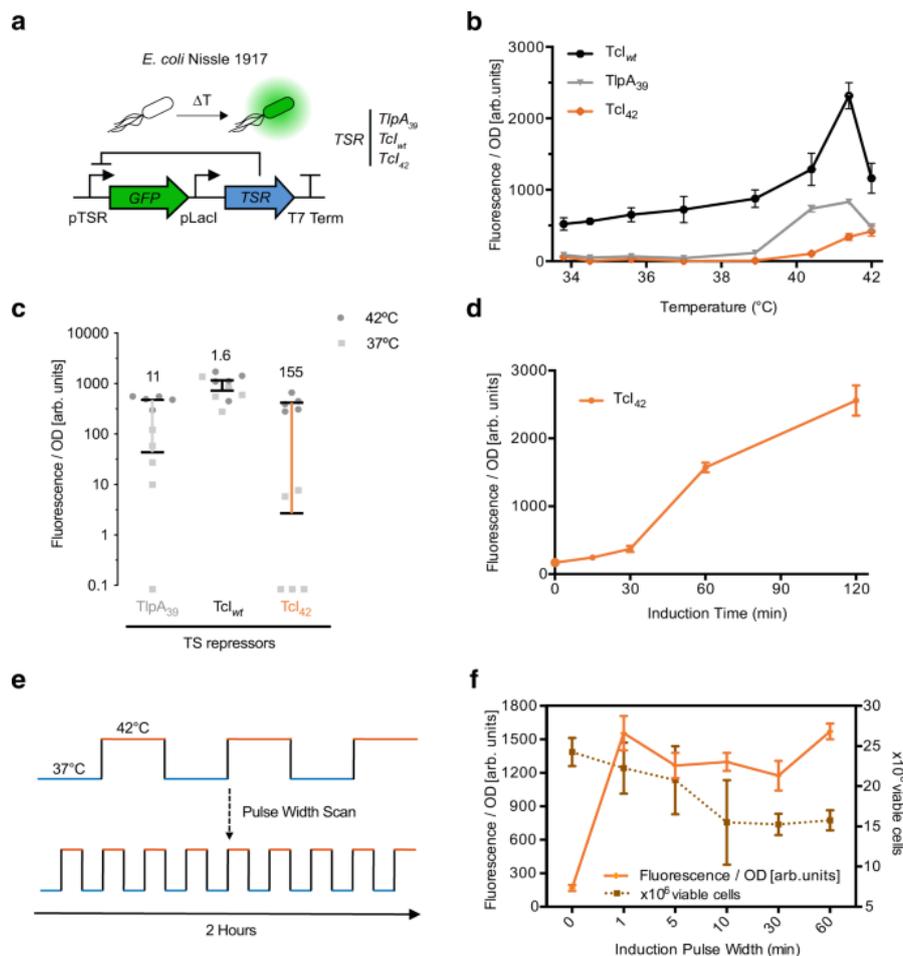
#### **Характеристика термических биопереклюателей в терапевтически значимом микробе**

Изначально было важно подобрать так называемый биопереклюатель, благодаря которому станет возможен запуск терапевтического процесса, минуя различия между генетическими элементами, как правило, возникающие из-за всевозможных внутриклеточных сред и различий в экспрессии белкового аппарата в клетках. Рассматривались 3 кандидата-репрессоров, температура активации которых колеблется от 38°C до 42°C: TrA39, TcL и TcI42. Для оценки их эффективности, в зависимости от температурных показателей (рис. 1b), были разработаны конструкции, в которых они регулируют экспрессию флуоресцентного белка (GFP) (рис. 1a). Следуя из результатов

исследований, TcI42 – наиболее благоприятный кандидат на интеграцию в виде некоего термопереключателя, поскольку проявляет свою активность при необходимых температурных показателях, таких как 37°C и 42°C.

Далее было необходимым определение минимальной продолжительности нагрева, а также его идеальные параметры для достижения наиболее эффективного состояния с для исключения повреждения клеточных структур.

В эксперименте, статичное влияния температуры было отдано заменено на пульсирующий нагрев; интенсивность нагревания не было шоковой, а имела более плавный характер, предусматривающий чередование процесса повышения и снижения температуры длительностью в пять минут (рис 1d). При этом важно отметить, что при увеличении длительности импульсов, жизнеспособность клеток снижалась. Достижение подобного импульса стало возможным благодаря использованию ультразвуковой установки с возможностью фокусировки.



**Рис. 1.** Оценка чувствительных к температуре репрессоров транскрипции в *EcN*.  
[\[https://www.nature.com/articles/s41467-022-29065-2/figures/1\]](https://www.nature.com/articles/s41467-022-29065-2/figures/1)

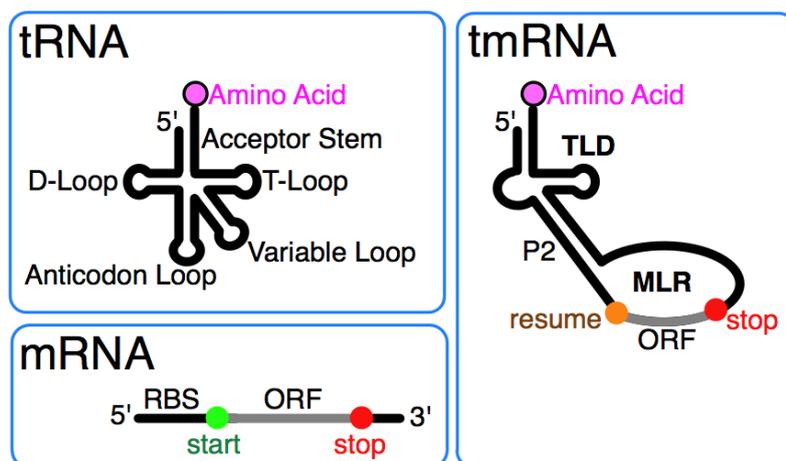
### **Конструирование термически активируемого переключателя состояния**

TcI42, как было сказано ранее, необходим как термопереключател, который активируется на время нагрева. К данному переключателю также было необходимо присоединить особые молекулы, способные обеспечить эффективное подавление роста опухоли в течение длительного времени. При этом было важно было не упускать из виду, что долговременное воздействие FUS на организм пациента может быть нежелательным, поэтому необходима разработка терапевтического метода с кратковременным воздействием, с положительным результатом. Для обеспечения стабильного переключения температуры, был встроена гена Vxb1 - сериновой интегразы, фермента, способного катализировать встраивание, вырезание и рекомбинацию ДНК в геноме бактерий и других организмов [14].

Чтобы избежать нерегулируемой экспрессии гена Vxb1 было необходимо изменить участок плазмиды чуть выше по течению, вставив два терминатора [16], это последовательности нуклеотидов, означающие завершение процесса транскрипции, по ходу которого РНК-полимераза соскальзывает и прекращает свою деятельность – для блокировки активности других областей.

Идеальная работа данной схема могла обеспечить длительное воздействие на раковые клетки после термической стимуляции. Для достижения подобной эффективности были настроены три ключевых элемента последовательности, влияющих на трансляцию и стабильность Vxb1: последовательность связывания с рибосомой Vxb1 (RBS), стартовый кодон и метку деградации *ssrA*.

Метка *ssrA* – совершенно уникальный пептид, сочетающий в себе свойства как тРНК, так и мРНК, именно поэтому получило название тмРНК (рис. 2). Данный пептид используется в бактериальной клетке с целью пометить поврежденные белки для их последующей деградации. Это механизм, который позволяет бактериям быстро избавляться от неисправных белков и поддерживать эффективность своей работы.



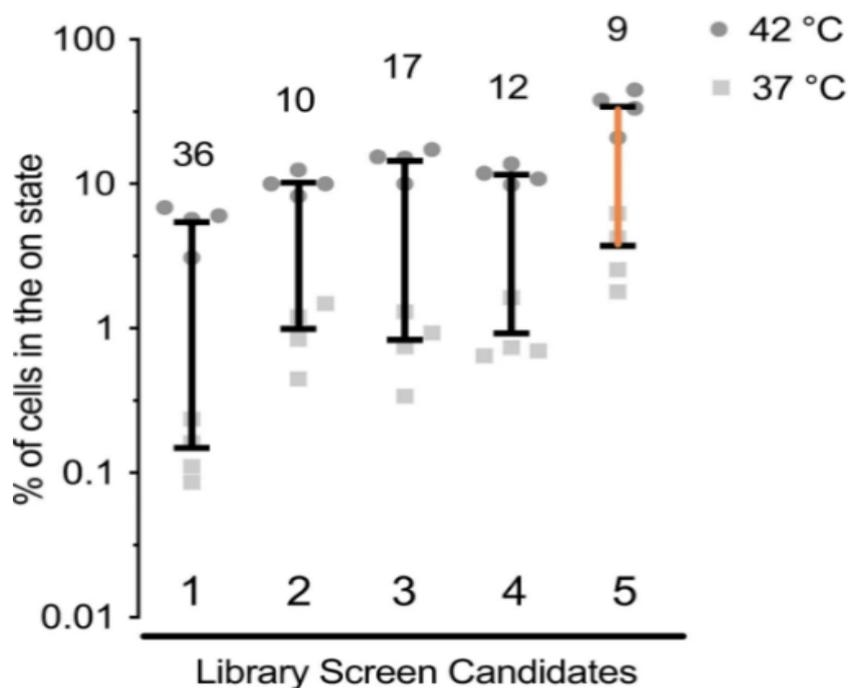
**Рис. 2.** Метка транспортно-матричной РНК

[<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2c/TRNAmRNAtmRNAComparison.png>]

Для наиболее эффективной идентификации оптимальных версий этих элементов был проведен библиотечный скрининг<sup>1</sup>, состоящий из изучения случайно выбранных фрагментов в RBS Vxb1, двух вариантов стартового кодона Vxb1, а также в метке деградации тмРНК Vxb1 [15]. Тестирование 2-х стартовых кодона особенно важно, так как такой стартовый кодон, как GUG способен снижать эффективность деятельности рибосом. Последние три метки деградации тмРНК были также рандомизированы, так как существенно способны повлиять на скорость деградации белков, помеченных тмРНК.

Из всех кандидатов для дальнейшей оптимизации был выбран №5, из-за своей активации большего количества клеток при стимуляции, что критически важно для проведения терапевтической активности.

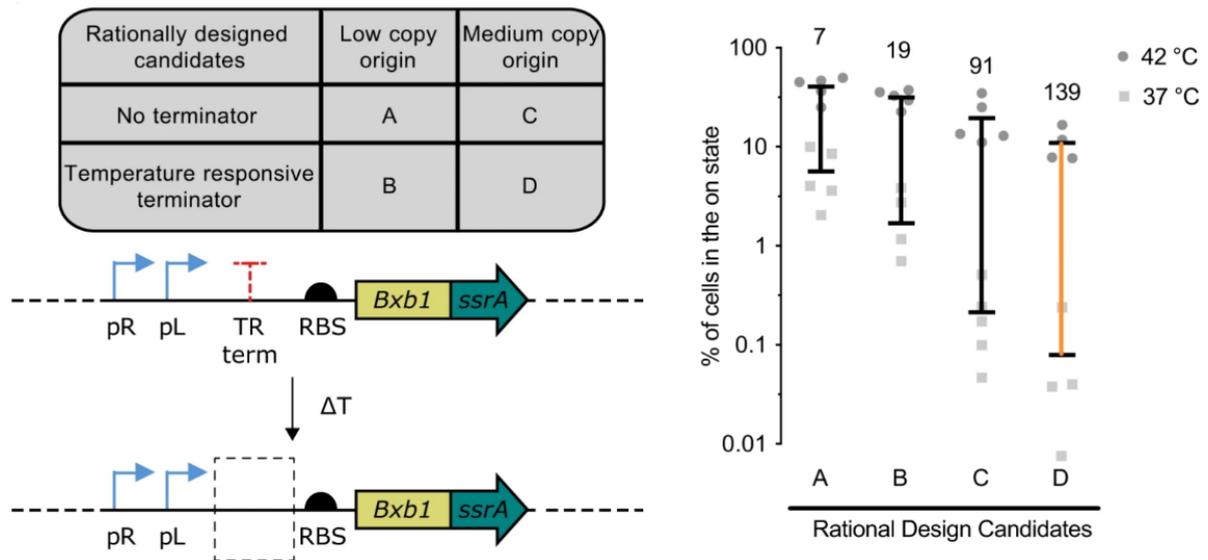
<sup>1</sup> Скрининг библиотеки – поиск интересующего фрагмента ДНК в ранее синтезированных клонах



**Рис. 3.** Варианты с низкой утечкой и высокой активацией [https://www.nature.com/articles/s41467-022-29065-2/figures/2].

Было также важно снизить базовую активность 5-го кандидата, и для этого было проведено 2 модификации: первая модификация изменила источник репликации с pSC101 origin с низкой копией на p15A origin со средней копией<sup>2</sup>; во второй модификации исследовался эффект введения чувствительного к температуре терминатора перед кодирующей последовательностью Vxb1 (рис. 4) для предотвращения утечки белка Vxb1, описанный ранее. При этом при достижении показателя температуры в 42°C этот терминатор утрачивает вторичную структуру, и экспрессия Vxb1 не затрудняется.

<sup>2</sup> Когда говорят о “средней и низкой копии” в генетике, обычно речь идет о количестве копий определенного гена в геноме организма: средняя копия – наиболее распространенный ген в геноме, а низкая – ген встречается реже.



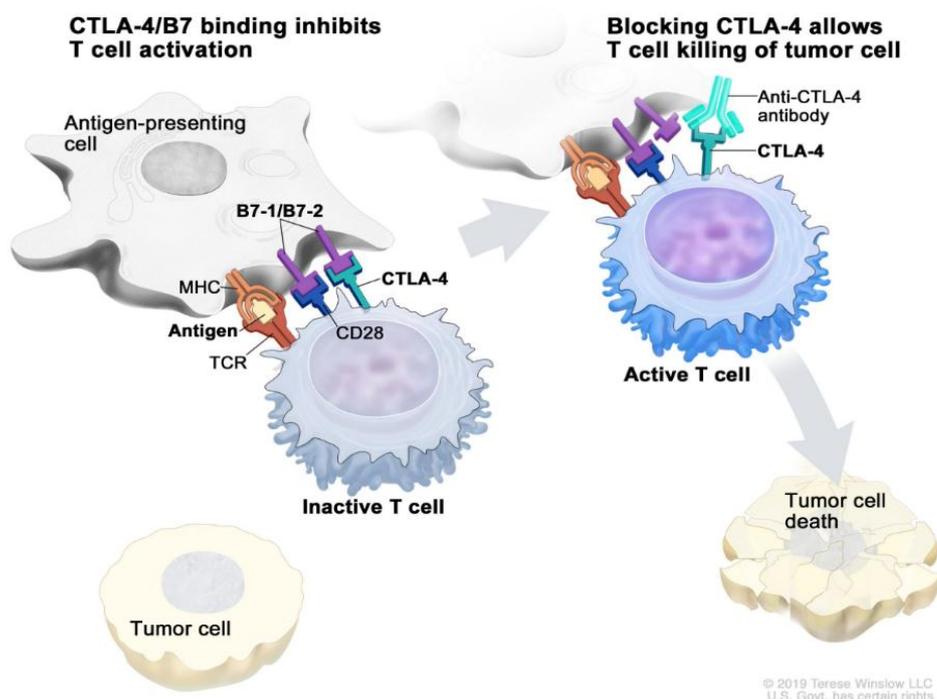
**Рис. 4.** Модификация выбранного кандидата  
[\[https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fs41467-022-29065-2/MediaObjects/41467\\_2022\\_29065\\_Fig2\\_HTML.png?as=webp\]](https://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fs41467-022-29065-2/MediaObjects/41467_2022_29065_Fig2_HTML.png?as=webp).

В сочетании эти модификации привели к значительному уменьшению утечки при сохранении значительного изменения количества активированных клеток при индукции.

#### Инженерные клетки для термоактивируемой секреции иммунотерапии

Основной целью введенных бактерий является снижение функциональной активности CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) или PD-L1 (Programmed death-ligand 1) – белковых рецепторов, подавляющих противоопухолевый иммунный ответ организма. Так, при влиянии FUS, выходные данные генной цепи бактерии были изменены для экспрессии aCTLA-4 или aPD-L1 - ингибиторы для подавления секреции ранее озвученных мембранных белков (CTLA-4 или PD-L1).

Было выделено следующее течение событий: влияние ультразвука, что сопровождается постепенным повышением температуры с 37 °C до 42-43 °C → TcI42 регистрирует изменение температуры → фермент Bxb1 и метка тмРНК вкуче связывается с рибосомой → начало экспрессии antiCTLA-4 или antiPD-L1, параллельно тмРНК связывается с поврежденными белками и вызывает их дегидратацию → antiCTLA-4 или antiPD-L1 связывается с рецепторами CTLA-4 или PD-L1, тем самым активируя деятельность Т-клетки → уничтожение опухолевой клетки (рис. 5).

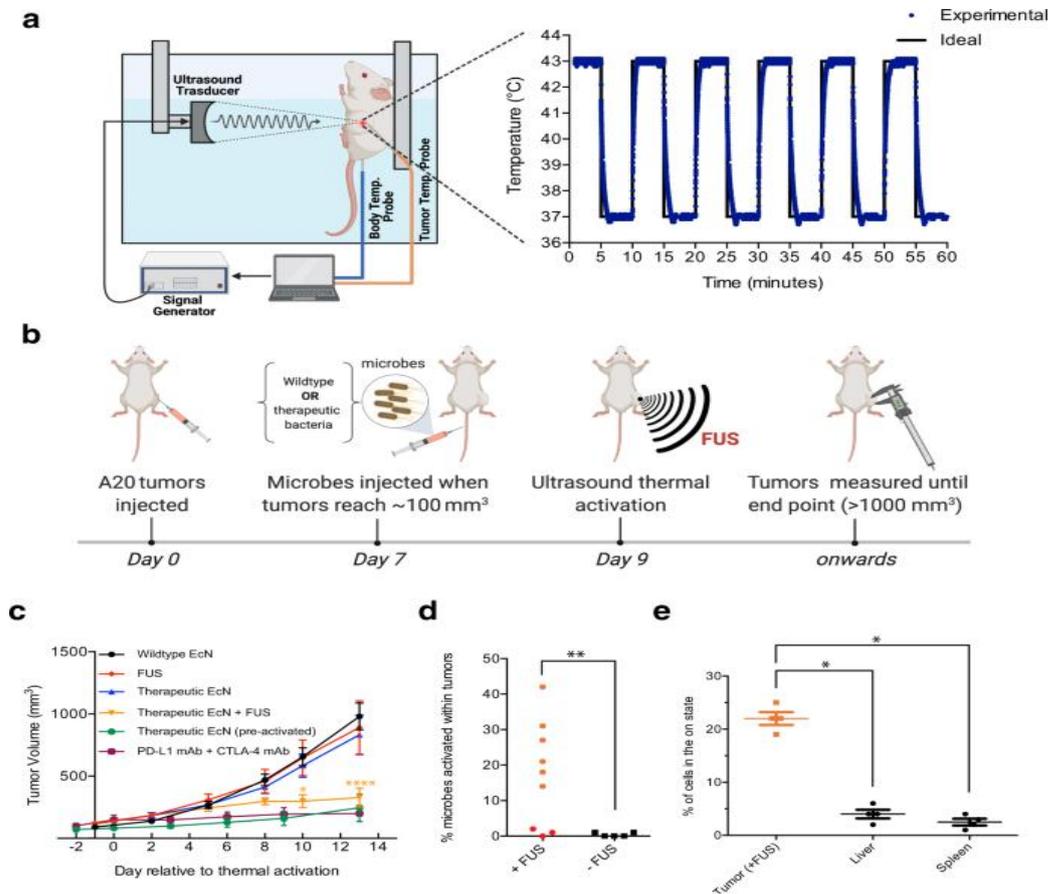


**Рис. 5.** Принцип работы antiCTLA-4/antiPD-L1  
 [https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor?redirect=true].

### Направленная активация ультразвуком вызывает подавление опухоли *in vivo*

Для обеспечения теплового контроля внутри организма, была создана установка для стимуляции FUS, обеспечивающую контролируемый обратной связью пульсирующий нагрев опухоли (рис.6а). Была установлена фокальная максимальная температура внутри опухоли на уровне 43°C, чтобы позволить большему количеству массы нагреваться выше 42 °C и обеспечить надежную активацию в условиях мыши. Опухолевые клетки были высеяны в правый бок мыши (рис.6б). Как только опухоли выросли примерно до 100<sup>3</sup> мм, внутривенно было введено 10<sup>8</sup> клеток EcN, содержащих смесь клеток, сконструированных в соотношении 1:1 для термоактивируемой секреции aCTLA-4 или aPD-L1 [3]. Введенным микробам дали 2 дня на внедрение в опухоли, прежде чем их стимулировали FUS. После активации FUS контролировали рост опухоли для оценки терапевтической эффективности. По итогу наблюдалось значительное замедление роста опухоли в обработанных FUS опухолях, колонизированных терапевтическими клетками, в сравнении со второй контрольной группой мышей без применения FUS (рис. 6с). Одна из шести опухолей, активируемых FUS, исчезла в результате лечения, и бактериальную активацию внутри нее определить, количественно не удалось. Эта опухоль не является типичным результатом этой терапии. В трех из девяти опухолей, обработанных FUS, ультразвук не смог активировать терапевтический

бактериальный контур. Это может быть связано с ограничениями в нагревательной установке, что не позволило нагреть микробы в полной мере.



**Рис. 6.** Активируемая ультразвуком бактериальная иммунотерапия уменьшает рост опухоли *in vivo*.

[[https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fs41467-022-29065-2/MediaObjects/41467\\_2022\\_29065\\_Fig4\\_HTML.png?as=webp](https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1038%2Fs41467-022-29065-2/MediaObjects/41467_2022_29065_Fig4_HTML.png?as=webp)].

Эксперименты *in vivo* продемонстрировали, что *E. Coli* Nissle 1917, сконструированные для термически контролируемого ингибирования контрольных точек, способны проникать в опухоли, активироваться в ответ на FUS и, поддерживая эту активность по меньшей мере в течение двух недель после 1-часового лечения, способны значительно снизить рост опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abedi, M.H., Yao, M.S., Mittelstein, D.R. et al. Ultrasound-controllable engineered bacteria for cancer immunotherapy. *Nat Commun* 13, 1585 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29065-2>
2. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Опухоль>.
3. Gurbatri, C. R., et al. Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies. *Science Translational Medicine* 12, eaax0876 (2020).

4. Ryan, R. M. et al. Bacterial delivery of a novel cytolysin to hypoxic areas of solid tumors. *Gene Ther.* 16, 329–339 (2009).
5. Duong, M. T.-Q., Qin, Y., You, S.-H. & Min, J.-J. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Exp. Mol. Med.* 51, 1–15 (2019).
6. Stritzker, J. et al. Tumor-specific colonization, tissue distribution, and gene induction by probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in live mice. *Int. J. Med. Microbiol.* 297, 151–162 (2007).
7. Zheng, J. H., et al. Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered *Salmonella typhimurium* secreting heterologous flagellin. *Science Translational Medicine* 9, eaak9537 (2017).
8. Hartsough, L. A., et al. Optogenetic control of gut bacterial metabolism to promote longevity. *eLife* 9, e56849 (2020).
9. Lalwani, M. A. et al. Optogenetic control of the lac operon for bacterial chemical and protein production. *Nat. Chem. Biol.* 17, 71–79 (2021).
10. Liu, Z., et al. Programming bacteria with light—sensors and applications in synthetic biology. *Front Microbiol* 9, 2692 (2018).
11. Ash, C., Dubec, M., Donne, K. & Bashford, T. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med Sci.* 32, 1909–1918 (2017).
12. Nuyts, S. et al. The use of radiation-induced bacterial promoters in anaerobic conditions: a means to control gene expression in clostridium-mediated therapy for cancer. *Rare* 155, 716–723 (2001).
13. Rome, C., Couillaud, F. & Moonen, C. T. W. Spatial and temporal control of expression of therapeutic genes using heat shock protein promoters. *Methods* 35, 188–198 (2005).
14. <https://bmcbiotechnol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6750-12-9> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24509164/#:~:text=Сериновые%20интегразы%20катализируют%20интеграцию%20и,первой%20структуре%20комплекса%20сериновая%20интеграза-ДНК>
- 15) [https://en.wikipedia.org/wiki/Transfer-messenger\\_RNA](https://en.wikipedia.org/wiki/Transfer-messenger_RNA).
6. Chen, Y.-J. et al. Characterization of 582 natural and synthetic terminators and quantification of their design constraints. *Nat. Methods* 10, 659–664 (2013).
17. Courbet, A., Endy, D., Renard, E., Molina, F. & Bonnet, J. Detection of pathological biomarkers in human clinical samples via amplifying genetic switches and logic gates *Sci. Transl. Med.* 7, 289ra83–289ra83 (2015).

УДК 621.395:613.16

Баумгартен Ю.С., Волкова А.Т.

**ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ  
ОТ ВЫШЕК СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ**

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

В данной работе проанализировано воздействие электромагнитного излучения от вышек сотовой связи на клетки и ткани человека и животных. Рассматриваются общие методы цитогенетического анализа буккального эпителия и их преимущества перед другими методами генетического исследования клеток. Проводится оценка перспективы применения цитогенетического анализа буккальных эпителиоцитов в исследовании воздействия электромагнитных волн сотовой связи на человека.

**Ключевые слова:** сотовая связь, электромагнитное излучение, воздействие электромагнитного излучения на человека, микроядерный тест, буккальный эпителий.

Baumgarten Y.S., Volkova A.T.

**ASSESSMENT CONSEQUENCES OF INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC  
RADIATION FROM CELL TOWERS ON CYTOGENETIC PARAMETERS OF BUCCAL  
EPITHELIUM**

*Bashkir State Medical University, Ufa*

**Resume**

In this paper, the impact of the electromagnetic radiation from cell towers on human and animal cells and tissues is analyzed. The general methods of cytogenetic analysis of buccal epithelium and their advantages over other methods of genetic research of cells are considered. The prospect of using cytogenetic analysis of buccal epithelial cells in the study of the effects of electromagnetic waves of cellular communication on human are evaluated.

**Key words:** cellular communication, electromagnetic radiation, the effect of electromagnetic radiation on human, micronucleus test, buccal epithelium.

**Актуальность**

В связи с постоянным увеличением количества вышек сотовой связи и плотности городской застройки, люди всё чаще оказываются в зонах интенсивного влияния волн электромагнитного излучения. По этой причине необходимость исследования влияния данных видов излучений на человека становится как никогда актуальной.

**Цель работы**

Анализ литературы по данной теме, оценка перспектив применения методов цитогенетического анализа буккальных эпителиоцитов в изучении влияния электромагнитного излучения сотовой связи на организм человека.

**Материалы и методы**

Анализ литературы и синтез.

### Результаты и обсуждение

В наше время происходит активное развитие, продвижение и распространение радио- и телефонии, а также глобальной сети интернет. Практически каждый человек сейчас имеет в своём кармане сотовый телефон, который активно используется – в связи с этим стремительно растёт число сотовых вышек. Невозможно поспорить с тем, что мобильная связь и интернет-подключение имеют безусловные преимущества, в данный момент даже гипотетическая возможность отказа от них является крайне сомнительной. Но вместе с тем, в результате повсеместной эксплуатации средств связи, человек регулярно подвергается действию электромагнитного излучения (ЭМИ), причём как постоянного - от сотовых вышек, так и периодического - от мобильных телефонов. В процессе использования сотового телефона он оказывается вплотную прижатым к голове, при этом расстояние между антенной телефона и головой составляет около 2 см. Микроволны сотового излучения в диапазоне частот от 800 до 1000 МГц проникают сквозь череп, и около 40 процентов их энергии достигает глубоких отделов головного мозга [1]. Кроме того, ЭМИ при прохождении через ткани человека вызывает их нагрев. При обычной длительности разговора в пять минут происходит повышение температуры места, к которому был приложен телефон, в среднем на 1–2 градуса. Даже такое, казалось бы, незначительное, но при этом регулярное воздействие по мнению исследователей может спровоцировать развитие рака ротовой полости, головного мозга и околоушной слюнной железы [7]. В таких условиях задача тщательного изучения воздействия на человека электромагнитного излучения от телефонов и телевышек становится как никогда актуальной. Однако, проведение явных и очевидных параллелей между появлением у человека неких патологий и воздействием на него ЭМИ именно от мобильной связи является затруднительным, поскольку в современных реалиях люди, живущие преимущественно в городах, ежедневно подвергаются массированному действию самых разных видов ЭМИ, начиная от работы бытовых электрических приборов, телевизора, заканчивая рабочими компьютерами и магнитолами автомобилей. В сложную комбинацию частот и сигналов различной интенсивности в диапазоне от 100 МГц до 5,5 ГГц, которую выявили в некоторых крупных европейских городах, наибольший вклад (более 60 % от общего воздействия) вносят базовые станции сотовой связи, работающие преимущественно на частотах 900, 1800, 2100 и 2600 МГц, тогда как облучение населения от радио- и телевещательных вышек является менее интенсивным, [6]. Таким образом, выделение из общего спектра ЭМИ частоты мобильной связи и интернета и оценка их воздействия на здоровье человека являются чрезвычайно

трудной задачей. Однако, некоторые косвенные данные всё же удаётся получить опытным путём. Так, в результате лабораторного исследования штаммов кожных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus epider*) из проб, отобранных у 4 субъектов с различной историей использования мобильного телефона, наблюдалась различная интенсивность роста культур на посевах [2]. На основании этих данных исследователи предположили, что ЭМИ мобильного телефона угнетает рост нормальной кожной микробиоты, а это в свою очередь может повлечь за собой нарушение физиологических функций эпидермиса и его колонизацию болезнетворными микроорганизмами в отсутствие конкуренции с популяциями бактерий нормальной микробиоты. Анализ результатов исследований и отчётов Международной комиссии по защите неионизирующих излучений показал, что люди, которые более 50 минут в день используют мобильный телефон, могут иметь раннюю деменцию или другие термические повреждения из-за сжигания глюкозы в мозге. Мужская фертильность была рассмотрена в перекрёстных исследованиях. Сообщалось о связи между хранением сотовых телефонов в карманах брюк и снижением количества и качества спермы. Авторы обнаружили существенно изменённую фрагментацию ДНК спермы у субъектов, которые используют мобильные телефоны более 4 часов в день, и особенно у тех, кто помещает устройство в карман брюк. Это указывает на неблагоприятное воздействие ЭМИ на протеом яичка, что в конечном итоге может привести к бесплодию. Но всё-таки, наиболее показательными являются данные, полученные в результате исследования воздействия ЭМИ на животных. В исследовании, проведённом итальянским институтом Рамазини, оценено воздействие на грызунов в течение всей жизни ЭМИ частотой 1,8 ГГц, создаваемым GSM-антеннами базовых радиостанций сотовых телефонов. Наблюдения показали статистическое увеличение количества Шванном сердца среди грызунов мужского пола, а также гиперплазию шванновских клеток у мужских и женских особей, отдельно у женских особей увеличилось количество злокачественных глиальных опухолей. Если сопоставлять данные этой научной работы с данными, полученными в результате схожего исследования Национальной токсикологической программы США, то выясняется, что результаты обоих исследований сообщают об увеличении частоты опухолей головного мозга и сердца у крыс Спрег-Доули, подвергшихся воздействию радиочастотного излучения, которые представляют собой опухоли того же гистологического типа, что и опухоли, наблюдаемые в некоторых эпидемиологических исследованиях у пользователей сотовых телефонов. Кроме того, в исследованиях влияния ЭМИ на окислительный стресс в мозжечке и головном мозге крыс были выявлены снижения активности антиоксидантных ферментов

(глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы) и увеличение количества малонового диальдегида. Исследователи связывают это с перепроизводством активных форм кислорода в головном мозге в результате воздействия ЭМИ. Также, при исследовании влияния ЭМИ частотой 925 МГц на морфологическую структуру эпифиза крыс были выявлены клеточные повреждения ткани в виде вакуализации цитоплазмы и исчезновения ядрышек клеток, накопления в них гранул липофусцина [2]. При исследовании гематологических показателей крови крыс было доказано наличие влияния многочастотного облучения ЭМИ с частотами 3,5; 28 и 37 ГГц при плотности потока энергии 500 мкВт/см<sup>2</sup> на систему крови. Эти данные совпадают с информацией, полученной после исследования добровольцев возрастом от 18 до 26 лет. Было обнаружено влияние на концентрацию гемоглобина, величину эритроцитарного индекса, гематокритные показатели, содержание в крови тромбоцитов, а также на лейкоцитарную формулу. Кроме того, отмечена корреляционная зависимость между уровнем воздействия и содержанием в крови эритроцитов, а также гематокритными показателями у мужчин и обратной корреляционной связью по гематокриту у женщин [3]. Учитывая результаты многих исследований, можно легко сделать вывод о необходимости тщательного изучения воздействия на людей ЭМИ различных частот, используемых при эксплуатации мобильной связи и интернет-подключений. Но при этом стоит отметить, что воздействие подобных сигналов от мобильного телефона человек может самостоятельно предотвращать, например оставляя телефон на зарядке в другой комнате, отключая на ночь Wi-Fi роутер и т.д. Другими словами, предотвращение действия на человека ЭМИ от мобильного телефона возможно при периодическом «отдыхе» от телефона и регулируется лично самим человеком. Однако, воздействие на человека базовых станций сотовой связи не может регулироваться лично человеком и оказывает более сильное влияние на биологические ткани за счёт гораздо большей мощности сигнала по сравнению с сотовым телефоном. Таким образом, можно заключить, что единственным эффективным способом минимизации воздействия ЭМИ вышки сотовой связи на человека является достаточное для рассеивания электромагнитных волн в пространстве расстояние между двумя объектами. Но из-за увеличения числа сотовых вышек, а также увеличения плотности городской застройки становятся нередкими случаи нахождения сотовых вышек в непосредственной близости от жилых домов. В таком случае жильцы домов подвергаются мощному электромагнитному излучению. Последствия данного явления невозможно оценить в долгосрочной перспективе. Однако, существует эффективный диагностический метод цитогенетического исследования букальных клеток,

который обнаруживает нарушения в клетках щёчного эпителия даже после непродолжительного действия того или иного неблагоприятного фактора на организм человека.

Метод цитогенетического анализа буккального эпителия обладает рядом неоспоримых преимуществ: нетравматичность забора образцов, простота хранения образцов и лёгкость в приготовлении препаратов для дальнейшего исследования, достаточно простая процедура самого исследования, не требующая наличия сложного технического оборудования. В настоящее время данный метод используется во многих отраслях. Например, самым простым видом цитогенетического анализа является микроядерный тест. В нём производят подсчёт микроядер (фрагменты хромосом, образовавшиеся в результате нарушения хода митоза, либо же целые хромосомы, не вошедшие в состав ядра в анафазе митоза) в клетках препарата [4]. Его результаты, как правило, указывают на общие сбои компенсаторного характера, такие как нарушение процессов пролиферации и апоптоза. Также в ходе цитогенетического анализа изучаются и другие ядерные явления такие как конденсированный хроматин (CC), кариорексис (KR), пикнотические ядра (PN), кариолизис (KL), протрузии (PP) и присутствие клеток с двумя ядрами, называемыми двухъядерными (BN) [5]. На основании этих мутаций разрабатываются методы дифференциальной диагностики, связывающие конкретные заболевания с конкретным ядерным нарушением в буккальных эпителиоцитах. Помимо этого, проводят исследования, обнаруживающие определённые клеточные маркеры. К примеру, маркер пролиферативной активности опухолевых клеток – Ki-67, который указывает на наличие раковых клеток и может помочь диагностировать онкологическое заболевание на ранних стадиях. Методы цитогенетического анализа буккального эпителия широко применяется в стоматологии (при диагностике и определении тяжести течения таких заболеваний как пародонтит и стоматит, также при изучении влияния зубных протезов на эпителий ротовой полости), в тестировании фармакологических препаратов, при исследовании факторов окружающей среды на человека и экологической обстановки местности [4].

#### **Заключение и выводы**

В конечном итоге, можно сделать вывод, что методы цитогенетического анализа являются достаточно перспективными и подходят для оценки влияния электромагнитного излучения вышек сотовой связи и интернет-подключений на человека.

### ЛИТЕРАТУРА

- 1) Афанасьева А.С. Влияние микроволнового излучения мобильных устройств на биологические ткани // Вестник медицинского института «Реавиз», №2, Приложение. 2022. С. 148-149.
- 2) Лифанова Р.З., Орлова В.С., Цетлин В.В. Влияние электромагнитного излучения радиодиапазона на организм в целом и структурные единицы (обзор литературы) // Журнал «Гигиена и санитария». 2021. С. 123-128.
- 3) Орлова В.С., Петров С.Ю., Лифанова Р.З., Пинегин С.А. Некоторые гематологические показатели крови крыс при подостром многочастотном электромагнитном облучении от систем перспективных стандартов сотовой связи // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2022. С. 67-75.
- 4) Прошин А.Г., Дурнова Н.А., Сальников В.Н., Курчатова М.Н., Сальников Н.В. Буккальный эпителий как отражение физиологических и патофизиологических процессов // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019. С. 85-89.
- 5) Саидова З.Х., Саидова Ф.Х. Структурные нарушения ядра в буккальных эпителиоцитах // Научный журнал «Научные известия». 2020. С. 71-75.
- 6) Штейн Я. Профилактические меры по снижению негативного воздействия электромагнитного излучения на здоровье // Научный журнал «Анализ риска здоровью». 2021. С. 42-53.
- 7) Ямщиков В.А. Экологическая опасность сотовой телефонии // Сборник материалов Международной научно-технической конференции «Техническая эксплуатация водного транспорта: проблемы и пути развития». 2020. С. 119-120.

### *Сведения об авторах статьи:*

1. **Баумгартен Юрий Сергеевич** – студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: [baumgartenura@mail.ru](mailto:baumgartenura@mail.ru).
2. **Волкова Альфия Талхеевна** – старший преподаватель кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: [volkovaufa@mail.ru](mailto:volkovaufa@mail.ru).

УДК 57.021

Борисова С.В.

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА В КРОВИ ВЕГЕТАРИАНЦЕВ ОТ  
ОБОГАЩЕНИЯ ДИЕТЫ МЯСНЫМИ ПРОДУКТАМИ**

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

Исследование направлено на изучение влияния наличия красного мяса в рационе на уровень ферритина в крови человека. Был проведен опрос на 20 испытуемых, которые едят и не едят красное мясо для проверки наличия у них анемии, и лонгитюдный эксперимент на самом авторе, который на 6 месяцев включил в свой ежедневный рацион красное мясо. По результатам исследования, было обнаружено, что наличие красного мяса в рационе может положительно сказываться на уровне железа в организме и снижать железодефицит.

**Ключевые слова:** ферритин, анемия, вегетарианство, красное мясо, изменение диеты.

Borisova S.V.

**DEPENDENCE OF THE LEVEL OF FERRITIN IN THE BLOOD OF  
VEGETARIANS ON ENRICHMENT OF THE DIET WITH MEAT PRODUCTS**

*Bashkir state medical University, Ufa*

**Abstract**

The study aims to investigate the effect of the presence of red meat in the diet on the level of ferritin in human blood. A survey was conducted on 20 subjects who eat and do not eat red meat to check for anemia, and a longitudinal experiment on the author himself, who included red meat in his daily diet for 6 months. According to the results of the study, it was found that the presence of red meat in the diet can positively affect the level of iron in the body and reduce iron deficiency.

**Key words:** ferritin, anemia, veganism, red meat, diet change.

**Актуальность**

Ферритин – это белковый комплекс, который запасает железо в организме. Недостаток железа может привести к анемии, которая сопровождается слабостью, усталостью, головной болью и другими симптомами. Дефицит железа является одной из наиболее распространенных проблем в мире, особенно среди женщин и детей. Наиболее частой причиной возникновения дефицита железа с последующим развитием анемии является неправильное или несбалансированное питание. Ситуация осложняется увеличивающейся популярностью вегетарианской и веганской диеты, из-за которой люди перестают потреблять мясо и другие продукты животного происхождения, в которых содержится железо.

Исследования показывают, что у вегетарианцев и веганов имеется повышенный риск развития дефицита железа, что может значительно снижать качество их жизни [2]. Более того, даже небольшой дефицит железа может ухудшить функцию сердечно-сосудистой системы и повысить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Изучение роли

ферритина в организме является важным шагом в понимании механизмов, лежащих в основе дефицита железа у людей на вегетарианской и веганской диетах.

В среднем человек съедает в день 10–15 мг железа, из которых усваивается только 10%. Гемовое железо ( $Fe^{2+}$ ) существенно лучше всасывается в кишечнике, чем негемовое ( $Fe^{3+}$ ). Наиболее богаты гемовым железом мясо и печень (особенно говядина); мясные продукты – основной источник железа в питании человека [4].

Одним из способов повышения уровня ферритина является изменение диеты. Изучение эффективности такого подхода может помочь разработать рекомендации по питанию для людей с дефицитом железа и улучшить их здоровье. Более того, изучение показателей ферритина при включении мяса в рацион или отказе от него, может помочь в определении оптимальных стратегий диеты для людей с различными потребностями в железе.

### **Цель работы**

Изучить влияние добавления в рацион красного мяса на уровень ферритина в крови человека.

### **Материалы и методы**

Проведён опрос на 20 испытуемых, в котором выяснялось наличие красного мяса в их рационе. Опросник был составлен в Гугл формах и состоял из двух вопросов: 1) Есть ли красное мясо в Вашем рационе? 2) Есть ли у Вас выраженный дефицит железа? Среди опрошенных 5 испытуемых указали, что они являются вегетарианцами. Среди невегетарианцев только 4 человека указали на наличие выраженного дефицита железа, а среди вегетарианцев все 5 человек отметили, что обладают выраженным дефицитом железа.

Для того, чтобы проверить влияние наличия в рационе красного мяса на показатели ферритина, автор решил провести лонгитюдный эксперимент на себе, который состоял в ежедневном употреблении 50-70 граммов говядины. В качестве источника гемового железа была выбрана говядина и суб-продукты в связи с большей биодоступностью железа в них. До начала “мясной диеты” испытуемая не употребляла красное мясо и суб-продукты в пищу.

Перед началом исследования и каждый месяц 10ого числа испытуемая сдавала кровь на ферритин, железо и гемоглобин. До начала эксперимента у испытуемой диагностирована железодефицитная анемия 3-4 степени, присутствуют обморочные состояния, ежедневные головные боли и мигрень, астения, пониженное АД. Изменение ферритина в крови в течение 6 месяцев “мясной диеты” представлены в таблице.

**Таблица**

**Изменение показателя ферритина в крови в течение 6 месяцев ежедневного употребления в пищу гемового железа**

Время	Показатель ферритина
Начало эксперимента	<5,5 мкг/г
Спустя 1 месяц	6 мкг/г
Спустя 2 месяца	6,7 мкг/г
Спустя 3 месяца	10 мкг/г
Спустя 4 месяца	12,5 мкг/г
Спустя 5 месяца	14,3 мкг/г
Спустя 6 месяца	17 мкг/г

На начало эксперимента испытуемая применяла препарат, повышающий содержание железа в крови, но на второй месяц “мясной диеты” по рекомендациям врача она перестала принимать его, следовательно, все изменения ферритина были обусловлены только изменением в питании.

**Результаты и обсуждение**

По результатам опроса из 15 человек, употребляющих мясо, анемия присутствовала у 4 из них, а среди вегетарианцев все 5 человек сообщили о наличии у себя железодефицита, а также отметили, что при этом они употребляют в пищу достаточного количества продуктов с высоким содержанием железа.

В результате лонгитюдного эксперимента по проверке влияния диеты с добавлением красного мяса на показатели ферритина было обнаружено его постепенное увеличение в течение всего эксперимента. Начиная с первого же месяца введения в рацион говядины, показатель ферритина у испытуемой повысился на 0,5 мкг/г. На второй месяц диеты у испытуемой ферритин поднялся ещё на 0,7 мкг/г, а также перестало появляться постоянное обильное кровотечение из носа и головокружение, но голова по-прежнему болела. На третий месяц показатель ферритина вырос на 3,3 мкг/г, головные боли сохранились, но заметно снизились падения в обмороки. На четвёртый месяц показатель вырос ещё на 2,5 мкг/г, на пятый - ещё на 1,8 мкг/г, при этом у испытуемой почти прекратились обморочные состояния и улучшилось состояние волос и ногтей. На шестой месяц показатель ферритина достиг 17 мкг/г и анемия снизилась до 2 степени.

Исследования показывают, что употребление красного мяса может улучшать уровень железа в организме [5]. Это связано с тем, что красное мясо содержит гемовое железо, которое легче усваивается организмом, чем негемовое железо, содержащееся в растительной пище. Данное исследование подтверждает, что употребление красного мяса в рационе может привести к увеличению уровня ферритина, железа и гемоглобина в организме. Однако, следует отметить, что данное исследование имеет небольшую выборку и не может считаться полностью репрезентативным для общей популяции. Кроме того, необходимо учитывать и другие факторы, которые могут влиять на уровень ферритина в крови, такие как беременность, заболевания пищеварительной системы и др. Поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с большим количеством участников и фиксацией дополнительных параметров, например, наличие заболеваний, для получения более точных результатов.

Стоит также отметить, что среднее количество железа при сбалансированной диете составляет всего 10-20 мг, что намного меньше потребности пациентов с железодефицитной анемией, поэтому диета не может быть основой терапии [1].

### **Заключение и выводы**

Из полученных данных можно сделать вывод, что вегетарианство может привести к значительному дефициту железа, несмотря на употребление продуктов с высоким содержанием этого элемента. Также в ходе исследования было выявлено, что среди невегетарианцев количество людей с выраженным дефицитом железа ниже, чем среди вегетарианцев. Это может говорить о том, что наличие красного мяса в рационе может положительно сказываться на уровне железа в организме.

В целом, представленные данные могут быть полезны для людей, которые рассматривают вопрос о вегетарианстве, а также для врачей, которые могут ориентироваться на эти данные при проведении диагностики дефицита железа у пациентов. В качестве вывода, можно сказать, что вегетарианская диета может быть здоровой и этичной, но требует особого внимания к тому, что она включает в себя, чтобы обеспечить необходимое количество железа и других веществ.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Вялов С. С. Железодефицитные состояния: клиника, диагностика и возможности лечения // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24. – №. 4. – С. 74-80.

2. Гальченко А.В., Назарова А.М. Эссенциальные микро- и ультрамикроэлементы в питании вегетарианцев и веганов. Часть 1. Железо, цинк, медь, марганец. Микроэлементы в медицине. 2019б, 20(4): 14–23
3. Ситникова М.Ю. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста / М.Ю. Ситникова, Т.А. Лелявина, Е.В. Шляхто [и др.]. // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 2. — С. 85 — 87.
4. Сантьяго П., Пероральные препараты двухвалентного и трехвалентного железа для лечения железодефицита: клинический обзор //Здоровье женщины. – 2013. – №. 7. – С. 35-39.
5. Gibson S., Ashwell M. The association between red and processed meat consumption and iron intakes and status among British adults //Public health nutrition. – 2003. – Т. 6. – №. 4. – С. 341-350.

***Сведения об авторе статьи:***

1. **Борисова София Викторовна** - студентка 1 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: sborisovaa26@gmail.com.

УДК 575.1

Булякбаева Ю.Х.<sup>1</sup>, Воробьева Е.В.<sup>2</sup>

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛАДА АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ  
КИСЛОТЫ (FABP2) В ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**

<sup>1</sup>Городская больница, г.Учалы,

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

**Резюме**

Проведено исследование гена FABP2 у людей с различными «коэффициентами» функции кишечника. Было выявлено, что при генотипе *Thr/Thr* не происходит засорения кишечника жиром, и соответственно этому, наблюдаются нормальные градации функционирования кишечника. В то время, как при генотипах *Thr/Ala* и *Ala/Ala* жир остается в кишечнике и тем самым угнетает нормальную микрофлору, что влияет на ухудшение перистальтической функции кишечника.

**Ключевые слова:** липидный обмен, микробиота, толстый кишечник, ген, связывающий жирные кислоты (FABP2).

Bulyakbaeva Y.H.<sup>1</sup>, Vorobyeva E.V.<sup>2</sup>

**STUDY OF THE CONTRIBUTION OF ALLELES OF THE FATTY ACID-BINDING  
GENE (FABP2) TO THE FUNCTION OF THE LARGE INTESTINE**

<sup>1</sup>Doctor of the highest category, Uchaly, Ufa

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Resume**

A study of the FABP2 gene in people with different "ratios" of gut function was conducted. It was found that with the *Thr/Thr* genotype, there is no blockage of fat in the intestine, and accordingly, normal gradations of intestinal function are observed. Whereas, in *Thr/Ala* and *Ala/Ala* genotypes, fat remains in the intestine and thus depresses the normal microflora, which affects the deterioration of intestinal peristaltic function.

**Key words:** microbiota, large intestine, fatty acid binding gene (FABP2).

**Актуальность**

Известно, что одной из функций микробиоты является участие в регуляции метаболизма желчных кислот и холестерина, основным этио- патогенетическим смыслом нарушения которого является избыточный бактериальный рост анаэробов в тонкой кишке. Кишечные микроорганизмы не только разрушают, но синтезируют холестерин, интенсивность синтеза зависит от степени колонизируемости организма микробными штаммами. Один из составляющих липидного обмена в кишечнике - генетический статус индивида. Основным геном, участвующим в расщеплении жиров в кишечнике является ген, связывающий жирные кислоты (fattyacid-bindingprotein 2) - FABP2, расположенный на хромосоме 4q28-4q31 (rs1799883), [4,6]. Он экспрессируется в клетках эпителия тонкого кишечника и принимает участие в транспорте и внутриклеточном метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Транзиция гуанина на аденин в кодоне 54 гена FABP2

приводит замене аланина на треонин (*Ala54Thr*) во втором экзоне. Треонин-содержащий белок обладает в 2 раза большей аффинностью к длинноцепочечным жирным кислотам, чем аланин-содержащий вариант [3,5].

### **Материалы и методы исследования**

В работе использованы образцы ДНК более 100 человек разного возраста, проживающих на территории Республики Башкортостан. Анкетирование и сбор венозной крови для проведения генетических исследований проводились с добровольного согласия исследуемых.

Выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции [2], полимеразная цепная реакция синтеза ДНК [7, с.487-491], электрофорез в 7% полиакриламидном геле [2]. Статистические методы: Харди-Вайнберг, метод  $\chi^2$ . Нуклеотидные последовательности получали из базы данных «GeneBank» [7], графы белок-белкового взаимодействия анализировались в программе «GeneMania» [7].

### **Цель исследования**

Изучение генетических характеристик липидного обмена в кишечнике в выборке индивидов с нарушениями функции толстого кишечника для последующей профилактики патологий ЖКТ.

Были поставлены следующие задачи:

1. Провести ДНК-типирование выборки по генам *FABP2*.
2. Изучить частоты аллелей и генотипов в выборке индивидов с нарушениями функции толстого кишечника.

### **Результаты и обсуждение**

При изучении распределения генотипов и аллелей гена *FABP2* у людей с различными коэффициентами функции кишечника, было выявлено достоверное увеличение частоты генотипа *Thr/Thr* у людей с нормальными показателями «коэффициента» кишечных бактерий ( $p=0,06, \chi^2=3,06$ ), «коэффициента» перистальтической функции толстого кишечника ( $p=0,05, \chi^2=3,35$ ), и «коэффициента» внутрилюминального давления ( $p=0,07, \chi^2=4,07$ ) (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 1799883 в гене FABP2 у выборки с различными показателями функции толстого кишечника**

Показатель	Генотип/Аллели	Норма (pi±sp)	Отклонение (pi±sp)	p(x <sup>2</sup> )
Коэффициент кишечных бактерий	<i>Thr/Ala</i>	0,14±0,13	0,6±0,15	0,1668(1,92)
	<i>Ala/Ala</i>	0,57±0,18	0,4±0,15	0,8396(0,04)
	<i>Thr/Thr</i>	0,29±0,17	0	0,06(3,07)
	* <i>Thr</i>	0,35±0,12	0,3±0,1	1,0005(0,0005)
	* <i>Ala</i>	0,64±0,12	0,7±0,1	1,0005(0,0005)
Коэффициент перистальтической функции толстого кишечника	<i>Thr/Ala</i>	0,3±0,14	0,63±0,17	0,36(0,81)
	<i>Ala/Ala</i>	0,5±0,16	0,38±0,17	0,95(0,003)
	<i>Thr/Thr</i>	0,2±0,13	0	0,05(3,35)
	* <i>Thr</i>	0,35±0,1	0,29±0,1	0,99(0,0005)
	* <i>Ala</i>	0,65±0,1	0,7±0,1	0,99(0,0005)
Коэффициент внутрилюминального давления	<i>Thr/Ala</i>	0,5±0,14	0,3±0,19	0,87(0,0286)
	<i>Ala/Ala</i>	0,3±0,13	0,6±0,19	0,4(0,7)
	<i>Thr/Thr</i>	0,16±0,1	0	0,07(4,07)
	* <i>Thr</i>	0,4±0,1	0,16±0,1	0,26(1,27)
	* <i>Ala</i>	0,58±0,1	0,83±0,1	0,26(1,27)

При генотипе *Thr/Thr* не происходит засорения кишечника жиром, так как жир всасывается в эпителиальные клетки. В то время, как при генотипах *Thr/Ala* и *Ala/Ala* жир остается в кишечнике и тем самым угнетает нормальную микрофлору, что влияет на уменьшение перистальтической функции кишечника (табл. 2).

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфный вариант гена, связывающего жирные кислоты ассоциирован с различными показателями функции толстого кишечника.

Таблица 2

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену FABP2 в выборке с нормальным и пониженным объемом микробиоты**

Генотипы и аллели	n	Норма микробиоты (1,734-2,621)	n	Мало микробиоты (0,237-1,046)	p (x <sup>2</sup> )
<i>Thr/Thr</i>	23	0,46 (±0,07)	5	0,12 (±0,05)	0,0023 (10,1261)
<i>Thr/Ala</i>	16	0,32 (±0,06)	13	0,32 (±0,07)	1,0005 (0,0005)
<i>Ala/Ala</i>	11	0,22 (±0,05)	22	0,55 (±0,08)	0,0035 (9,0489)
<i>Thr*</i>	62	0,62 (±0,04)	23	0,39 (±0,06)	0,0115 (6,5028)
<i>Ala*</i>	38	0,38 (±0,04)	35	0,60 (±0,06)	0,0115 (6,5028)

Дальнейшее исследование и разработка технологий прогнозирования рисков развития липидного обмена, на основе данных молекулярно-генетических исследований с применением протеомного и микробиологического анализа позволит не только своевременно выявлять индивиды, относящиеся к группе высокого риска развития патологий желудочно-кишечного тракта, но и разработать персонифицированные подходы к предикции и профилактике симптомов, связанных с нарушениями липидного обмена в кишечнике.

### **Заключение и выводы**

Выявлено достоверное увеличение частоты генотипа *Thr/Thr* (38%) гена FABP2 у людей с нормальным объёмом микробиоты ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=33,6825$ ) и достоверное увеличение частоты генотипа *Ala/Ala* (53%) у людей с пониженным объёмом микробиоты ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=26,2852$ ) из-за большого объёма длинноцепочечных жирных кислот в кишечнике. Этот результат позволяет рекомендовать использование метода генотипирования для определения степени дисбиоза у пациента и подобрать соответствующую диету и лечение.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Murry R., Grenner D., Mayes P., et al. Human biochemistry. M: Mir, 1993. С. 8-17.
2. Maniatis T., Fritsch E., Sambrook J. Molecular cloning (Methods of genetic engineering). M. "Mir".1984. С. 220-228.
3. Полийчук Т. П., Королькова Т. Н., Матышин В. О. Изучение показателей липидного обмена при кислородно-озоновой терапии локальных жировых отложений // Клиническая дерматология и венерология. 2009. №5. С. 49-54.  
Polyichuk T. P., Korolkova T. N., Matyshchin V. O. Study of lipid metabolism parameters in oxygen-ozone therapy of localized fat deposits // Clinical Dermatology and Venereology. 2009. №5. С. 49-54.
4. Albala C., Santos J.L., Cifuentes M., Villarroel A.C. et al. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: Association with insulin resistance and obesity in women. // *Obes Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 340-345.
5. Mullis K.B. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia // K. B. Mullis, R. K. Saiki, S. Scharf et al.// *Science.* – 1987. – V. 230. – N 4732. – p. 487-491.
6. Hanhoff T., Lücke C., Spener F. Insights into binding of fatty acids by fatty acid binding proteins. // *Mol Cell Biochem.* – 2002. – Vol. 239. – P. 45-54.
7. <http://ncbi.nlm.nih.gov>.

### **Сведения об авторах статьи:**

1. Булякбаева Юлия Халитовна - врач высшей категории, г.Учалы, соискатель кафедры биологии БГМУ, Уфа ул.Ленина,3, valentina2075034@mail.ru.

2. **Воробьева Елена Владимировна** – к.б.н, доцент кафедры биология ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина,3, e-mail: [elenavorobyeva@yandex.ru](mailto:elenavorobyeva@yandex.ru).

УДК 575

Вебер А.В., Кобытина Г.Ф.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Научный руководитель д.б.н., проф. кафедры биологии БГМУ Кобытина Г.Ф.

*Башкирский государственный медицинский университет*

**Резюме**

Работа посвящена обзору основных факторов развития болезни Альцгеймера (БА) – хронического дегенеративного заболевания головного мозга, которое характеризуется резким снижением интеллектуальных способностей. При данной патологии происходит повреждение нейронов и отмирание клеток коры головного мозга, которые отвечают за память и формирование эмоций. В настоящее время БА называют «эпидемией XXI века», которая является самой частой причиной деменции. По данным ВОЗ, в мире примерно 55 млн. пациентов с деменцией, при этом к 2030 году эта цифра вырастет до 78 млн. В основе патогенеза выявлены не только наследственные факторы развития. Существует два клинических типа: пресенильный и сенильный. В работе рассмотрены основные факторы развития БА и их причины возникновения заболевания.

**Ключевые слова:** наследственность, болезнь Альцгеймера, генетические факторы.

Veber A.V., Korytina G.F.

**GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE**

*Bashkir State Medical University, Faculty of Medicine*

**Abstract**

The work is devoted to the review of the main factors of the development of Alzheimer's disease (AD) – a chronic degenerative brain disease, which is characterized by a sharp decrease in intellectual abilities. With this pathology, neurons are damaged and the cells of the cerebral cortex, which are responsible for memory and the formation of emotions, die off. Currently, AD is called the "epidemic of the XXI century", which is the most common cause of dementia. According to World healthy organisation, there are approximately 55 million patients with dementia in the world, while by 2030 this figure will grow to 78 million. Not only hereditary factors of development have been identified as the basis of pathogenesis. There are two clinical types: presenile and senile. The paper considers the main factors of the development of AD and their causes of the disease.

**Key words:** heredity, Alzheimer's disease, genetic factors.

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое дегенеративное заболевание головного мозга, которое характеризуется резким снижением интеллектуальных способностей [3]. Вызывает повреждение нейронов и отмирание клеток коры головного мозга, отвечающих за память и формирование эмоций. В результате пациент не способен справляться даже с самыми простыми задачами, такие как поддержание личной гигиены и самообслуживание, становится полностью зависимым от общества [4]. Своё название болезнь получила по имени доктора Алоиса Альцгеймера, который в 1906 году впервые описал это заболевание [5]. В мире насчитывается более 35 млн людей, страдающих БА. Существует несколько клинических типов БА: пресенильный и сенильный [12]. Средняя продолжительность жизни

после постановки диагноза 5-10 лет [10,12]. Болезнь Альцгеймера – самая частая причина деменции. В настоящее время не существует эффективной терапии по лечению данного заболевания. Основными факторами развития являются генные мутации [10]. Среди основных симптомов выделяют: потерю памяти, нарушение речи, забывчивость, отсутствие концентрации внимания, утрата практических навыков, дезориентация, нарушение когнитивных функций, неспособность интерпретировать воспринимаемую информацию, потерю интереса к жизни [9].

### **Основные гипотезы патогенеза БА**

Главной теорией возникновения и развития БА на сегодняшний день является «амилоидная гипотеза», согласно которой повышенная продукция пептида Аβ длиной в 42 аминокислотных остатка (Аβ42) приводит к потере синаптических связей нейронов в гиппокампе, коре и субкортикальных областях головного мозга [8]. Согласно этой теории накопление амилоидных пептидов в мозге - первоначальный фактор в патогенезе, а в процессе развития возникает дисбаланс между образованием и выведением Аβ. Наличие Е4 аллеля гена алипопротеина Е, являющегося основным фактором риска для болезни с сенильным типом, в геноме человека напрямую связано с скоростью агрегации Аβ [8, 9]. Амилоидная теория привела к малопродуктивным подходам в поиске терапии БА. Это относится к вакцинам против Аβ, ингибиторам g-секретазы и препаратам, которые блокируют агрегацию [11].

Тау-гипотеза БА предполагает, что нарушения в метаболизме тау-белка (ассоциированный с микротрубочками белок тау, Microtubule-associated protein tau, MAPT), ассоциированного с микротрубочками, приводят к его скоплению и агрегации, в результате чего нарушается аксональный транспорт и развиваются нейродегенеративные изменения центральной нервной системы. Происходит образование нейрофибриллярных клубков между нейронами головного мозга [7].

Кальциевая гипотеза утверждает, что первопричиной развития БА является нарушение кальциевого сигналинга в нейронах, приводящее к накоплению кальция в цитоплазме и повышенной уязвимости нейронов к эксайтотоксичности.

Эксайтотоксичность (от англ. to excite — возбуждать, активировать токсичность) — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать рецепторы [1]. При этом излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов, разрушающих цитозольные структуры и приводит к запуску апоптоза клетки [1-3].

Гипотеза нейроиммуномодуляции возникла при изучении изменений сигнальных связей между глиальными клетками и нейронами [15]. При рассмотрении БА с позиции ее мультифакторной природы, некоторые исследователи стали придерживаться мнения, что в патогенез вовлечены не только нейроны, но и клетки микроглии, которые запускают реакции со стороны нейроиммуномодуляции [6]. Нарушение связей между глией и нейронами играет важную роль в процессе нейральной дегенерации. Микроглия и макрофаги ЦНС являются ключевым фактором в регулировании окружающей среды клетки. В патогенезе также выделяют накопление паренхимы мозга, которая предшествует проявлению типичной симптоматики. При повреждении ткани происходит инициация системы сигнала о повреждении и запуск нейровоспалительного процесса [3-5].

Данные, которые подтверждают связь нейровоспалительного процесса и патологии тау-белка, были получены в исследовании маркеров нейропатологии и моделях БА на трансгенных мышах [16]. У мышей, моделирующих важные аспекты БА, введение липополисахаридов, вызывающих системное воспаление, повышало гиперфосфорилирование тау-белка [14]. У мышей, регулирующих тау-патологию, активация микроглии начинается до процесса формирования нейрофибриллярных клубков. Иммуносупрессия при помощи такролимуса у молодых мышей ослабляет развитие тау-патологии и увеличивает продолжительность жизни [14]. Таким образом, можно сделать вывод, что нейровоспалительная реакция связана с нарушением функционирования тау-белка.

С другой стороны, медиаторы воспаления (интерлейкин 1, интерлейкин 6, оксид азота), которые высвобождаются из астроцитов, клеток микроглии, могут усиливать фосфорилирование тау-белка и формирование нейрофибриллярных белков [9]. В результате активации клеток глии и воздействия цитокина, происходит образование свободных форм кислорода, что приводит к накоплению склонного к агрегации тау-белка в аксонах, по которому нервные импульсы идут от тела к иннервируемым органам и другим нервным клеткам [14].

### **Факторы риска**

Среди факторов риска выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым относятся: низкая интеллектуальная активность, гиподинамия, курение, сахарный диабет, ожирение, депрессия, неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте. К немодифицируемым: пожилой возраст, женский пол,

черепно-мозговые травмы в анамнезе, атеросклероз крупных артерий головы, семейный анамнез БА и носительство генетические факторы риска.

Женщины примерно в два раза чаще страдают БА. Исследуя эту проблему, команда исследователей решила подвергнуть эксперименту крыс. Выяснилось, что у самок выброс кортизола приводил к повышению бета-амилоидов в мозгу. При этом у самцов такого же эффекта не наблюдали. Напротив, оказалось, что им не хватает способности вырабатывать кортизол в принципе [16].

В настоящее время накоплено достаточно много данных в отношении носительства гена одного из вариантов аполипопротеина АРОЕ-ε4, кодирующий белок, отвечающий за транспорт холестерина в крови и риск развития БА. Приблизительно 65% людей с БА имеют по крайней мере 1 копию этого гена. [13].

Важнейшим при анализе причин возникновения и развития БА является анализ наследственных факторов. В настоящее время известны следующие основные генные мутации, связанные с данным заболеванием:

1. Мутация гена белка пресенилина 1 (*PSEN1*), локализующегося на 14-й хромосоме 14q24.2 [9].
2. Мутация гена белка пресенилина 2 (*PSEN2*), локализующегося на 1-й хромосоме 1q42.13. Мутация пресенилина наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Пациенты с болезнью Альцгеймера (БА) с наследственной формой заболевания несут мутации в белках пресенилина (*PSEN1* или *PSEN2*) или белке-предшественнике амилоида (*APP*). Эти мутации, связанные с заболеванием, приводят к увеличению продукции более длинной формы бета-амилоида (основного компонента отложений амилоида, обнаруживаемых в мозге при БА). Предполагается, что пресенилины регулируют процессинг *APP* посредством их воздействия на гамма-секретазу, фермент, расщепляющий *APP*. Также считается, что пресенилины участвуют в расщеплении рецептора Notch, так что они либо непосредственно регулируют активность гамма-секретазы, либо сами действуют как протеазные ферменты. Были идентифицированы два альтернативно сплайсированных варианта транскриптов, кодирующих разные изоформы *PSEN2*. [18].
3. Мутация гена белка – предшественника амилоида (*APP*). Ген локализуется на 21-й хромосоме 21q21.3 Тип наследования - аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. Первые три мутации чаще всего встречаются у пациентов с ранним типом развития БА, семейная форма [8]. Этот ген кодирует рецептор клеточной поверхности и

трансмембранный белок-предшественник, который расщепляется секретазами с образованием ряда пептидов. Некоторые из этих пептидов секретируются и могут связываться с ацетилтрансферазным комплексом APBB1/TIP60, способствуя активации транскрипции, в то время как другие образуют белковую основу амилоидных бляшек, обнаруживаемых в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Кроме того, два пептида являются антимикробным пептидом, который обладает бактерицидной и противогрибковой активностью.

4. Мутация гена аполипопротеина E (*APOE*), которая кодирует четвертую изоформу аполипопротеина E ( $\epsilon$ 4-*APOE*). Ген локализуется на 19-й хромосоме 19q13.32. С ней связаны семейные случаи развития БА с поздним началом (сенильная форма) [13]. Белок, кодируемый этим геном, является основным апопротеином хиломикрона. Он связывается со специфическими рецепторами печени и периферических клеток и необходим для нормального катаболизма компонентов липопротеинов, богатых триглицеридами. Мутации в этом гене приводят к семейной дисбеталипопротеинемии или гиперлипопротеинемии III типа (HLP III), при которой повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови является следствием нарушения клиренса хиломикронных и остатков ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности).

#### **Патогенетические механизмы развития БА**

Путем протеолиза белка – предшественника образуется  $A\beta$  – пептид, который является основным белковым компонентом диффузных и нейритных (сенильных) бляшек. Предшественник бета-амилоида (APP) относится к трансмембранным белкам 1-го типа. Процессинг APP может протекать двумя различными способами: неамилоидогенным и амилоидогенным [8]. При неамилоидогенном процессинге происходит в нейронах с участием белков  $\alpha$ -секретаз. Основным ферментом является фермент металлопротеаза. Металлопротеаза расщепляет APP внутри  $A\beta$ -домена между 16 и 17 аминокислотными остатками, предотвращая образование  $A\beta$ -пептида [8,11]. Вместо этого идет образование растворимой N-части и C-концевого фрагмента из 83 аминокислотных остатков. C83-фрагмент может подвергаться дальнейшему расщеплению с высвобождением пептида, который считается неамилоидогенным, хоть и откладывается в диффузных бляшках [7,8]. А при втором способе происходят две последовательные реакции, которые при помощи ферментов  $\beta$  и  $\gamma$ -секретазы расщепляют APP в области N-конца  $A\beta$ -пептида, образуя более короткий растворимый конец и амилоидогенный C-концевой фрагмент (C-99). Дальнейшее расщепление C-99 высвобождает внутриклеточный домен белка APP. Под действием  $\gamma$ -

секретазы могут образовываться амилоидные пептиды длиной 40 аминокислот, в меньшем количестве – 42-аминокислотный вариант (A $\beta$ 42) [1-3]. Секретазы двух типов процессинга функционируют независимо и замедление одного из процессов никак не оказывает воздействие на другой. Стоит отметить, что образование A $\beta$ -пептида является нормой [8].

Таким образом, накопление амилоидных бляшек связано с нарушением белково-синтетической функции ретикуло-эндотелиальной системы, накоплением в плазме дефектных белков. В результате происходит осаждение белков, участвующих в образовании амилоида. Откладываясь в тканях, амилоид вытесняет функционально специализированные элементы органа, что приводит к его гибели [11].

Белок тау - растворимый белок, связанный с микротрубочками, преимущественно преобразующийся в нейронах. Он стабилизирует микротрубочки, связываясь с их поверхностью и способствуя их самосборке из субъединиц тубулина. При нарушении конформации белка-тау происходит нарушение аксонного транспорта, что приводит к нейродегенеративным заболеваниям. Дефектный тау-белок подавляет антероградный, основанный на кинезине, быстрый аксональный транспорт. Антероградный транспорт переносит материал от тела нервной клетки к периферии [14].

Нейрофибриллярные клубки – нитевидные включения, которые накапливаются в нейронах мозга пациентов с БА. Данные патогистоструктуры встречаются и при других нейродегенеративных расстройствах [14]. Основным компонентом клубков является тау-белок, ассоциированный с микротрубочками. При его гиперфосфорилировании происходит переход в патологическое состояние с последующим формированием нитевидных структур [7]. Гиперфосфорилированный белок проявляет сниженное сродство к микротрубочкам. При БА патология тау-белка наблюдается только в нейронах. Ген, кодирующий тау, генетически не ассоциирован с БА, соответственно патология данного белка начинает развиваться после амилоидоза мозга. Это не значит, что мутация не имеет значения в патогенезе, а наоборот – нейродегенерация, вызванная дисфункцией тау-белка может играть главную роль [7, 14].

Таким образом, при диагностике БА основным гистологическим критерием является накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков [14].

### **Взаимосвязь между A $\beta$ и тау-белками**

Британским ученым удалось выяснить, что накопление бета-амилоида снаружи нейронов вызывает агрегацию тау-белка внутри них. Посредником между ними служит рецептор к норадреналину на нейронах. Связываясь с ними, A $\beta$  вызывает фосфорилирование тау, который слипается в «комки» [8]. После ряда экспериментов на мышах, которые хоть и

не страдают БА, но обладают возможностью накопления бета-амилоида в нервной ткани, было выявлено, что Аβ использует систему стресс-сигнализации в своих целях, вызывая накопление агрегатов внутри клетки [11].

Одним из факторов риска БА является полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR), локализованного на 12q13.11 хромосоме, который влияет на сродство витамина D к его рецептору и может вызывать нейродегенеративные заболевания и повреждение нейронов [3]. Более того, было показано, что эпигенетические факторы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и хроматина, играют существенную роль в развитии предрасположенности к БА [3-5]. На данный момент в мире проводятся интенсивные исследования генетических факторов риска БА с целью разработки новых методов диагностики и фармакотерапии данного тяжелого заболевания [17].

### **Методы диагностики и лечения БА**

Основными методами диагностики БА на сегодняшний день являются биохимическое исследование ликвора на наличие бета-амилоида и технологии магнитно-резонансной томографии для визуализации и идентификации амилоидных бляшек с использованием оксида железа в качестве контрастных агентов [12].

Большинство терапевтических методов при лечении БА направлены на снижение уровня токсических форм бета-амилоида. Ингибиторы холинэстеразы рекомендуются для терапии пациентов с легкой, умеренной или тяжелой деменции при БА. Повышение уровня холинергических рецепторов путем ингибирования считается одной из ведущих терапевтических стратегий, повышающих когнитивную функцию нервных клеток. Другая стратегия – увеличение обратного захвата холина и, как следствие, усиление синтеза ацетилхолина в пресинаптических окончаниях [11].

### **Заключение**

Нами был проведен анализ данных научной литературы по выбранной теме. Генетические факторы риска включают мутации в генах пресенилина 1 и пресенилина 2, белка – предшественника амилоида, гена аполипопротеина Е. Поиск генов, ответственных за развитие заболевания продолжается. Основным патогенным механизмом в развитии БА является образование нейрофибриллярных клубков в телах нейронов и накопление амилоидных бляшек. На данный момент не существует эффективной фармакотерапии болезни Альцгеймера. Основным способом лечения заболевания является только поддерживающая терапия в виде психотропных препаратов, ингибиторов холинэстеразы, которые замедляют разрушение ацетилхолина, участвующего в процессах формирования

памяти. Данное заболевание имеет мультифакторную природу, расшифровка механизмов молекулярного патогенеза которого активно ведется различными исследователями по всему миру, с целью разработки новых методов диагностики и фармакотерапии данного тяжелого заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский Ю.И. Роль аутоиммунных механизмов в инициации болезни Альцгеймера //Иммунология 2011; 32(4):216-21.
2. Преображенская И.С. Десятый международный конгресс «Болезни Альцгеймера и Паркинсона: достижения, концепции и новые вызовы». (Барселона, Испания, 09.03.2011-13.03.2011) Неврологический журнал 2011; 16(4): 60-4.
3. Суханов А.В., Короленко Ц.П., Вингоградова Т.Е. и др. Молекулярно-генетические факторы риска болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001; 101(1):65-8.
4. Соколик В.В. Биохимия В-амилоидного пептида и болезнь Альцгеймера. Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии 2010;(3):3-
5. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия 2002; 11(4):1-8.
6. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Петерс О., Бачурин В.Л., Нинкина Н.Н. Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. Молекулярная биология. 2012;46:3:402-415
7. Brion J.P. Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. Eur. Neurol. 1998;40:130–140. doi: 10.1159/000007969.
8. Paroni G., Bisceglia P., Seripa D. Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's disease. Diss. J. Alzheimer. Judd. 2019; 68: 493–510. doi: 10.3233/JAD-180802.
9. Walker E.S., Martinez M., Brunkan A.L., Goate A. Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in Abeta 42/40 ratios. J. Neurochem. 2005;92:294–301. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02858.x.
10. Bekris L.M., Yu C.E., Bird T.D., Tsuang D.W. Genetics of Alzheimer disease. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2010;23:213–227. doi: 10.1177/0891988710383571.
11. Tcw J., Goate A.M. Genetics of beta-Amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2017;7:a024539. doi: 10.1101/cshperspect.a024539.
12. Pouryamout L, Dams J, Wasem J, Dodel R, Neumann A. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses. Drugs. 2012;72:6:789-802
13. Kim J., Basak J.M., Holtzman D.M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron. 2009;63:287–303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026.
14. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, Gwinn-Hardy K, Paul Murphy M, Baker M, Yu X, Duff K, Hardy J, Corral A, Lin WL, Yen SH, Dickson DW, Davies P, Hutton M. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. Nat Genet. 2000;25:4:402-405.

15. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis.* 2006;9:3(suppl):271-276.
16. Gebicke-Haerter PJ. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc Res Tech.* 2001;54:1:47-58.
17. Nikolac Perkovic M, Pivac N. Genetic Markers of Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1192:27-52. doi: 10.1007/978-981-32-9721-0\_3. PMID: 31705489.]
18. "Jayadev, S., Leverenz, J. B., Steinbart, E., Stahl, J., Klunk, W., Yu, C.-E., & Bird, T. D. (2010). Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. In *Brain* (Vol. 133, Issue 4, pp. 1143–1154).

***Сведения об авторах статьи:***

- 1. Вебер Ангелина Вячеславовна** - студентка Л-109А группы Лечебного факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Уфа, ул. Заки Валиди 47/1, e-mail: [lkkvkl@list.ru](mailto:lkkvkl@list.ru).
- 2. Кoryтина Гульназ Фаритовна** - д.б.н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: [guly\\_kory@mail.ru](mailto:guly_kory@mail.ru).

УДК 57 -76

Воробьев П.А.<sup>1</sup>, Горбунова В.Ю.<sup>2</sup>

## БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ БЕЛКОВЫХ ПРОДУКТОВ ГЕНА FABP2

<sup>1</sup>Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

### Резюме

Проведено биоинформатическое исследование белкового продукта гена *FABP2(rs1799883)*. Был проведен анализ 3D структуры белка, изучены физико-химические свойства двух вариантов, где были выявлены различия в мутантном варианте белка, а именно: в молекулярной массе ( $>30.03$ ); в индексе нестабильности ( $>0.94$ ); в алифатическом индексе ( $<0.78$ ), что свидетельствует об измененной конформации белка. Также был проанализирован метаболический путь гена *FABP2*, где были выявлены новые взаимосвязи с несколькими генами, что может служить основанием для проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** биоинформатика, ген - связывающий жирные кислоты (*FABP2*), белок, миссенс мутация, метаболический путь, желудочно-кишечный тракт.

Vorobyev P.A.<sup>1</sup>, Gorbunova V.Yu.<sup>2</sup>

## BIOINFORMATICS ANALYSIS OF FUNCTIONAL STATES OF PROTEIN PRODUCTS OF FABP2 GENE

<sup>1</sup>Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa city

### Resume

A bioinformatic study of the protein product of the *FABP2(rs1799883)* gene has been carried out. The 3D structure of the protein was analyzed, physicochemical properties of two variants were studied, where differences were found in the mutant variant of the protein, namely: in the molecular mass ( $>30.03$ ); in the instability index ( $>0.94$ ); in the aliphatic index ( $<0.78$ ), which indicates an altered conformation of the protein. The metabolic pathway of the *FABP2* gene was also analyzed, where new interactions with several genes were identified, which may warrant further studies.

**Key words:** bioinformatics, fatty acid binding gene (*FABP2*), protein, missense mutation, metabolic pathway, gastrointestinal tract.

### Актуальность

Современные исследования в биологии все сложнее представить без использования математических вычислительных технологий, и они привели к формированию отдельного научного направления – биоинформатики. На сегодняшний день, методы биоинформатики особенно востребованы в изучении новых мутаций и в понимании уже имеющих, в построении 3D структур белков и анализе геномной последовательности. Методы биоинформатики используются для пополнения и создания баз данных, для создания ДНК-чипов [5]. Другой точкой приложения биоинформатических методов является непосредственно выполнение необходимых расчетов при проведении геномных

ассоциативных исследований. И, наконец, сами результаты, полученные в ходе таких исследований, являются предметом для дальнейшей молекулярно-генетической обработки данных. Так, типичным результатом генетических исследований является информация по достоверной ассоциации генетических маркеров с одним определенным фенотипическим признаком. При этом существенный интерес представляет задача разработки алгоритмов комплексной оценки генетического риска, аккумулирующих общедоступную информацию по множеству других информативных генетических маркеров и, в зависимости от их комбинации у исследуемого индивидуума, оценивающих его персональный совокупный генетический риск по различным медицинским и физиологическим показателям [1]. Такие алгоритмы моделирования персонального риска могут учитывать как генетические, так и негенетические факторы (возраст, пол, образ жизни и т.д.). Предполагается, что именно они в будущем и будут завершать полный цикл генетического исследования пациентов с последующим переходом к персонифицированной медицине.

#### **Материалы и методы исследования**

Биоинформатические методы. В работе использовались следующие программы и базы данных: NCBI - национальная база данных биоинформатических исследований; UniProt- открытая база данных последовательностей белков; ProtParam- программа для предсказания физико-химических свойств белков; GeneMANIA- программа поиска метаболических связей различных генов, она импортирует сети взаимодействий генов из различных баз данных и описывает предполагаемые функции. Биоинформатический анализ нуклеотидных последовательностей полиморфных локусов был проведен с использованием программы поиска сайтов связывания транскрипционных факторов «TFSCAN» (Rice *et al.*, 2000; <http://mobyli.pasteur.fr/cgi-bin/portal.py#forms::tfscan>). При помощи программного комплекса «Schrödinger Suite 2013» [5,10,11,12] было выполнено моделирование пространственных белковых структур для оценки возможных конформационных изменений белков под действием изученных мутаций полиморфных локусов генов. Проведен докинг для моделей белковых структур с высокой гомологией структуры-шаблона. Модуль «MacroModel» программного комплекса использовали для оценки возможного изменения энергии белковых комплексов, Оценку межгенного взаимодействия локусов типированных генов осуществлен в программе «Multifactor Dimensionality Reduction 2.0» («MDR 2.0»), основанной на методе логистической регрессии [5,6,8].

### Цель исследования

Биоинформатическое изучение функционального состояния белковых продуктов аллелей гена *FABP2* (*rs1799883*) для использования их при анализе детекции заболеваний.

Были поставлены следующие задачи:

1. Проследить взаимосвязь гена *FABP2(rs1799883)* с другими генами.
2. Изучить влияние миссенс мутации на белковую структуру изучаемого гена и проследить физико-химические свойства измененного белка.

### Результаты

Начиная, биоинформатический анализ белка мы изучили все характеристики гена, кодирующий этот белок, не только опираясь на литературные источники, но и находили нужный полиморфизм в базе данных, таких как NCBI [10]. Характеристики белка смотрели в базе данных UniProt [9]. Объект нашего исследования, ген *FABP2* (*rs1799883*) кодирует белок, связывающий жирные кислоты. Данный ген, экспрессируется в цитозоле энтероцитов тонкого кишечника и играют важную роль в транспорте и внутриклеточном метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Транзиция гуанина на аденин в кодоне 54 гена *FABP2* приводит замене аланина на треонин (Ala54Thr) во втором экзоне (таблица 1). Треонин-содержащий белок обладает в 2 раза большей аффинностью к длинноцепочечным жирным кислотам, чем аланин-содержащий вариант [3].

Таблица 1

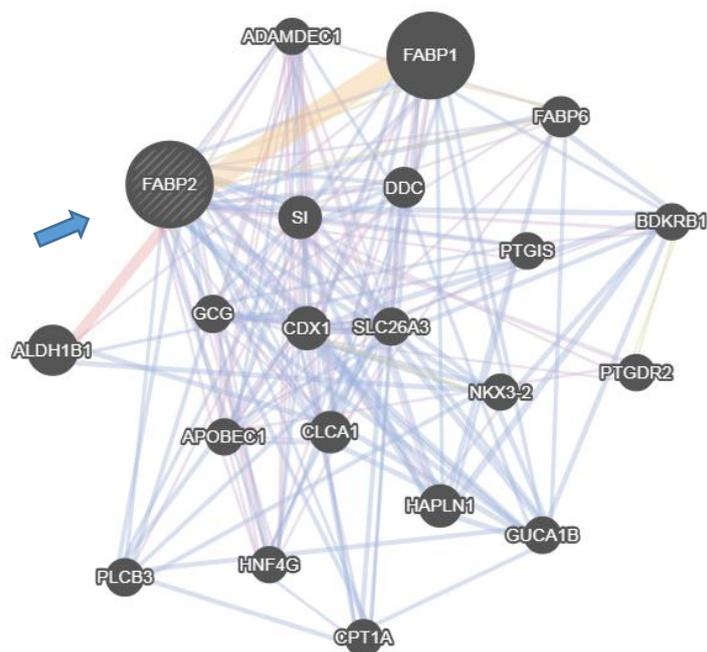
Характеристики гена *FABP2(rs1799883)*

Ген	Нуклеотидная замена	Кодируемый белок	Характеристики аллелей	Ссылка
<b><i>FABP2</i></b> ( <i>rs1799883</i> ) <i>4q28-4q31</i>	Ala54Thr [A>G]	Белок, связывающий жирные кислоты	Люди с генотипом AA и AG эффективнее усваивают пищевые жиры, имеют замедленный метаболизм, что обуславливает более легкий набор веса и затруднения в его снижении.	Albala C., 2004

В программе GeneMANIA [8] мы проследили, взаимосвязь гена *FABP2* с другими генами, используя очень большой набор данных функциональных ассоциаций в программе (рис.1). Данные ассоциации включают генетические взаимодействия, пути, совместное действие генов, совместную локализацию и сходство с доменом белка. При поиске метаболических связей гена *FABP2* была обнаружена взаимосвязь одноименных генов

(*FABP1* и *FABP6*) они имеют разную локализацию экспрессии, ген *FABP1* экспрессируется в печени, а ген *FABP6* экспрессируется в подвздошной кишке. Также, была обнаружена физиологическая связь с геном *ALDH1B*, ген кодирующий фермент альдегиддегидрогеназу. Данный ген в норме экспрессируется в толстом кишечнике и особая экспрессия этого гена была прослежена в аденокарциномах толстой кишки [7]. Благодаря своей активной экспрессии в раковых тканях, этот ген может использоваться как маркер для диагностики рака прямой кишки [4].

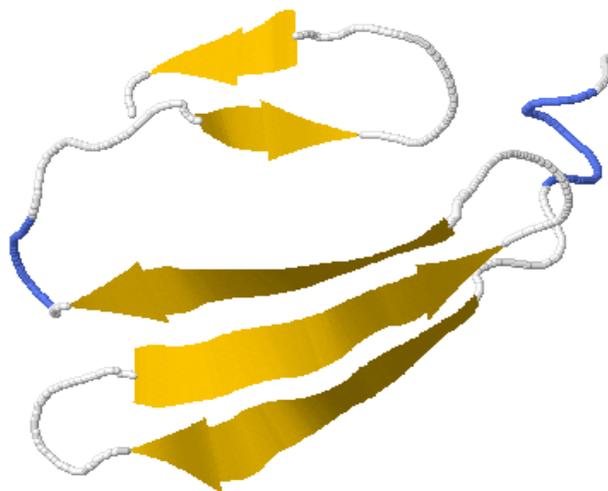
После проведенного нами анализа, следующим нашим шагом было изучение белкового продукта гена *FABP2(rs1799883)* в специальной базе данных UniProt [9]. По результатам нашего поиска были описаны несколько критерий. Белок, связывающий жирные кислоты человека относится к семейству внутриклеточных липидных связывающих белков. Этот белок весом 15 кДа связывает диетические жирные кислоты с длинной цепью. Был идентифицирован природный нуклеотидный полиморфизм у кодона 54, который продуцирует либо аланинсодержащий (*Ala54*), либо треонинсодержащий (*Thr54\**) белок. Эти две формы *FABP2* демонстрируют дифференциальное связывание и перенос жирных кислот по клеткам, а их аллели связаны с инсулинорезистентностью *in vivo* и / или измененным метаболизмом липидов в нескольких популяциях человека [6]. В программе WebPSN [13] нами была визуализирована 3D структура мутантного белка. Трехмерная структура более распространенной формы *Ala54* была ранее определена. А вот прямое сравнение структуры белков *Ala54* и *Thr54\** нужно, чтобы понять структурное происхождение их физиологических различий. Структура *Thr54\** очень гомологична структуре *Ala54* с той же общей трехмерной складкой (рис.1, рис.2), которая включает антипараллельные мотивы.



**Рис.1.** Метаболические пути гена FABP2.

Стрелкой указан анализируемый ген. Голубыми тонкими линиями указана совместная локализация гена *FABP2* с представленными на схеме генами. Розовая линия обозначает физическое взаимодействие с геном *ALDH1B1*. Оранжевая толстая линия указывает на высокий процент (67,64%) схожести данных генов (*FABP2* и *FABP1*). Все ответвленные линии так же показывают определенные характеристики с взаимосвязанными генами.

Различия в химическом сдвиге между двумя белками предполагают лишь незначительные локальные структурные изменения в «области портала» и никаких существенных изменений в других местах. Следовательно, более сильное связывание жирных кислот с *Thr54\** происходит не от остатков, находящихся в непосредственном контакте со связанной жирной кислотой. Вместо этого оказывается, что большая боковая цепь *Thr54\** влияет на прохождение лиганда через входной портал. Структурные детали этой области портала будут обсуждаться с учетом влияния остатка *Thr54\** на функциональные свойства гена *FABP2*.



**Рис.2.** Мутантный белок гена *FABP2 Thr54*



**Рис. 3.** Белок гена *FABP2 Ala54* . Название белка 1kzw, цепь А, позиция белка 2-132 АК.

Несмотря на незначительные изменения в 3D структуре, мы проследили изменение физико-химических свойств, двух вариантов белков одного гена, мутантный и нормальный, в программе ProtParam [11]. Молекулярная масса белка, изоэлектрическая точка белка, индекс нестабильности белка и алифатический индекс (таблица 2). Молекулярная масса белков колеблется от 6000 до 1000000 и выше в зависимости от количества отдельных полипептидных цепей в составе единой молекулярной структуры белка. В нашем случае, молекулярная масса белка увеличилась (на 30.03 единиц), что, в принципе характерно для измененного мутацией белка. Так же конформация белка зависит от рН среды, которая

определяет диссоциацию ионогенных групп и их гидратацию. В данном сравнении разницы между изоэлектрической точкой не было обнаружено, что объясняет незначительную разницу в 3D структуре нормального и мутантного белка. Увеличенный индекс неустойчивости объясняет устойчивость данной конформации белка сохранять биологические функции в различных условиях (рН, t°, микроокружение) [2]. Уменьшенный алифатический индекс (на 0.76 единиц) свидетельствует об обратном.

**Таблица 2**

**Значения сравнительной характеристики нормального и мутантного белка**

Белок гена <i>FABP2 rs1799883</i>	Нормальный белок	Мутантный белок
Молекулярная масса белка	15207.24	15237.27
Изоэлектрическая точка	6.61	6.61
Индекс не стабильности	32.78	33.72
Алифатический индекс	78.94	78.18

С помощью веб-сервера VADAR мы просмотрели общую площадь белка и объем домена в мутантном и не мутантом варианте [12] (табл.3).

**Таблица 3**

**Сравнительный анализ белка**

Белок гена <i>FABP2 rs1799883</i>	Нормальный белок	Мутационный белок
Общая площадь белка	3860.0	4066.1
Объем домена	6512.8	6510.5

**Обсуждение и выводы**

В данной работе, была изучена лишь часть всех возможностей биоинформатических исследований. Несмотря на это, нами было получено достаточно информации о структуре и физико-химическом свойстве мутантного белка, были получены результаты о новых для нашего исследования, генах, которые напрямую имеют взаимосвязи с геном *FABP2*, что может послужить как основание для будущей работы. Дальнейший биоинформатический анализ генов и их продуктов, в совокупности с молекулярно-генетическими методами, позволит не только очень подробно изучить природу молекулярных структур, но также разработать технологии прогнозирования различных рисков заболеваний и создать персонализированные подходы к предикции и профилактике симптомов, связанных с нарушениями ЖКТ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кулемин Н.А. Биоинформатический анализ данных высокопроизводительного секвенирования в применении к поиску маркеров спортивной успешности// Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. 2016. С.25-26.
2. Кутузова Г.Д. Биоорганическая химия. 1986 Том 8. С.2.

3. Albala C., Santos J.L., Cifuentes M., Villarroel A.C. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: Association with insulin resistance and obesity in women /. // Obesity Research & Clinical Practice - Journal. 2004 V. 12. P. 340-345.
4. Akiko Matsumoto, 1,6, John Arcaroli, Ying Chen1. Aldehyde dehydrogenase 1B1: a novel immunohistological marker for colorectal cancer//British Journal of Cancer. 2017 V. 117. P.1537.
5. Willet CE,Wade CM. From the phenotype to the genotype via bioinformatics // Methods Mol Biol. 2014 V. 1168 P. 1-16.
6. Zhang F, Lücke C., Baier L.J., Sacchettini J.C., Hamilton.J.A. Solution structure of human intestinal fatty acid binding protein with a naturally-occurring single amino acid substitution (A54T) that is associated with altered lipid metabolism.// Biochemistry. 2003 V.42 P. 7339-7347.
7. Surendra Singh1, John Arcaroli, Ying Chen. ALDH1B1 Is Crucial for Colon Tumorigenesis by Modulating Wnt/ $\beta$ -Catenin, Notch and PI3K/Akt Signaling Pathways// PLOS ONE. 2015. V. 137 P. 16.
8. <http://genemania.org/>.
9. <http://www.uniprot.org/>.
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
11. <https://web.expasy.org/protparam/>.
12. <http://vadar.wishartlab.com/>.
13. WebPSN.

***Сведения об авторах статьи:***

1. **Воробьев Павел Артемович** – студент 3 курса ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, г.Уфа, ул. К. Маркса, 12, корп.1, e-mail:pasha.vorob39@yandex.ru
2. **Горбунова Валентина Юрьевна** - дбн, профессор кафедры биология ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина,3, e-mail:valentina2075034@mail.ru

УДК – 575.11

Гильванов И.М.

**ГАЛАКТОЗЕМИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ,  
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**

**ЗАБОЛЕВАНИЯ** Научный руководитель – д. м. н., профессор Т.В. Викторова

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

На сегодняшний день одной из насущных проблем медицины является выявление наследственных заболеваний человека на момент его рождения. Поскольку многие врожденные заболевания опасны для жизни, возникает необходимость своевременно обнаружить и диагностировать патологию, чтобы избежать неблагоприятных последствий для новорожденного и оптимизировать его дальнейшее развитие. Одна из этих патологий – галактоземия, которая несёт выраженную летальность и высокий риск инвалидизации. Это наследственное моногенное заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов вследствие снижения или отсутствия активности одного из ферментов, участвующего в метаболизме галактозы, что приводит к поражению внутренних органов и развитию отсроченных осложнений. В данной работе рассматриваются генетические механизмы возникновения галактоземии, современная диагностика, а также перспективы изучения и поиска новых методов терапии заболевания.

**Ключевые слова:** галактоземия, галактоза, неонатальный скрининг, современная диагностика.

Gilvanov I.M.

**GALACTOSEMIA: GENETIC MECHANISMS OF GENESIS, PROSPECTS FOR THE  
DEVELOPMENT OF METHODS OF DIAGNOSIS AND THERAPY OF THE DISEASE**

Scientific Advisor – Ph. D. in Medicine, Full professor T.V. Viktorova

*Bashkir state medical University, Ufa*

**Abstract**

To date, one of the topical problems of medicine is the identification of hereditary diseases of a person at the time of his birth. Because many inborn diseases are life-threatening, it becomes necessary to detect and diagnose pathology rapidly to avoid adverse consequences for the newborn and optimize its further development. One of these pathologies is galactosemia, which carries a pronounced lethality and a high risk of disability. This is a hereditary monogenic disease associated with a violation of carbohydrate metabolism due to a decrease or absence of activity of one of the enzymes involved in galactose metabolism, which leads to damage to internal organs and the development of delayed complications. This work considers the genetic mechanisms of galactosemia, modern diagnostics, also exploration and searching for new methods of disease therapy.

**Key words:** galactosemia, galactosis, neonatal screening, modern diagnostics.

Актуальность: несмотря на то, что программа неонатального скрининга включает в себя проверку на наличие галактоземии у новорожденных, остаются сложности со своевременной дифференциальной диагностикой заболевания, что многократно повышает риск инвалидизации и летального исхода. Кроме того, с каждым днем наблюдается

неуклонный рост случаев рождения детей с врожденными патологиями, что обуславливает актуальность данной работы.

### **Цель работы**

Описание генетических механизмов возникновения, современной диагностики, освещение перспектив развития терапии

### **Материалы и методы**

Поиск научной литературы проводился в электронной базе научных и медицинских данных «Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU» и «PubMed Central» по ключевым словам «галактоземия», «галактозо-1-фосфат», «галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза», было проанализировано 8 статей, выбор которых основывался на высококачественном обзоре литературы, однако ограничения по дате публикации не устанавливались. Осуществлялись такие методы, как анализ и синтез информации. Был посещен ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр в г.Уфе с целью поиска информации об эпидемиологии заболевания в Республике Башкортостан.

### **Результаты и обсуждение**

Этиология и классификация заболевания. Галактоземия относится к врожденным нарушениям углеводного обмена с аутосомно-рецессивным типом наследования. Фактором нарушения метаболизма галактозы и, как следствие, развития патологических процессов является недостаточность одного из трех ферментов: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ), галактокиназы (ГАЛК) и уридиндифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ). В зависимости от генетического варианта, связанного с недостаточностью определенного фермента, превращающего галактозу в глюкозу, выделяют следующие типы галактоземии: I тип, или классическая галактоземия, причиной возникновения которой является дефект фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. II тип обусловлен повреждением фермента галактокиназы. III тип вызван дефектом фермента уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы. Также была описана галактоземия 4 типа, которая была выявлена в Японии, она обусловлена мутацией гена, кодирующего фермент галактозомутаротазу (ГАЛМ) (также альдоза-1-эпимераза) [7], однако клинические проявления, патогенез и методы лечения в настоящее время неизвестны, поскольку необходимы дальнейшие исследования данного типа заболевания [8].

Патогенез. Галактоза является составным компонентом лактозы, которая содержится в молоке. Развитие галактоземии связано с нарушением протекания ферментативных реакций в метаболическом блоке, при котором происходит превращение галактозы в глюкозу, и

повышенным содержанием в крови галактозы и её метаболитов (галактозо-1-фосфат), которые оказывают поражающее воздействие на клетки различных внутренних органов: мозг, печень, кишечник, почки. Кроме того, помимо токсического действия, продукты обмена оказывают тормозящее воздействие на активность иных ферментов, участвующих в углеводном обмене (гипогликемия, как пример проявления классической галактоземии) [2]. Также ингибируется бактерицидная активность лейкоцитов, что вызывает сепсис [2].

Генетический механизм возникновения галактоземии. Галактоземия I типа: ген галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы расположен на коротком плече 9 хромосомы (локус 9p13) [3]. Известно более 300 вариантов мутаций [8], превалирующими являются миссенс-мутации. Наиболее распространенные из них - Q188R и K285N [4]: в совокупности они составляют в европейских популяциях более 70% от всех мутантных аллелей и обуславливают развитие классической формы галактоземии [3]. На основании степени активности ГАЛТ выделяют три варианта: классическая галактоземия, при которой активность составляет менее 1 %, клинический вариант – менее 10–15% [5,6,8], а также биохимический вариант, или вариант «Дуарте» [1,2,4-8]. Последний вариант характеризуется остаточной активностью фермента - частичный дефицит ГАЛТ, при этом у больных имеется один аллель Дуарте (обозначается символом D) и аллель классической галактоземии (обозначается символом G) [2]. У больных, имеющих гетерозиготный генотип (D/G), активность ГАЛТ составляет 5–25 % от нормы; у больных, имеющих два аллеля Дуарте (D/D), активность фермента равна приблизительно 25 % [2]. Галактоземия II типа возникает при мутации гена ГАЛК, один из которых (ГАЛК1) расположен в локусе 17q25, а другой (ГАЛК2) – в 15q21, кодирующий N-ацетилгалактозаминкиназу, действующего подобно галактокиназе [8]. На нынешний день известно более 30 вариантов мутаций [8], определяющих развитие галактоземии II типа. Галактоземия III типа связана с мутацией гена ГАЛЭ, локализованного на коротком плече 1 хромосомы (локус 1p36).

Клиническая картина заболевания. При классической галактоземии после грудного и/или искусственного вскармливания молоком у новорожденных развивается комплекс симптомов, при игнорировании которых возможен летальный исход: частая рвота, диарея, вялое состояние, недобор веса. На органном уровне происходит поражение печени, проявляющееся желтухой и гепатомегалией, головного мозга и ЦНС в целом, что приводит к задержке психомоторного развития и умственной отсталости, почек. Вследствие ингибирования бактерицидной активности лейкоцитов возможно возникновение сепсиса – наиболее тяжелого проявления галактоземии I типа [2]. Важно отметить, что поражающее

воздействие может начаться в пренатальном периоде: галактоза, поступаая из рациона матери и всасываясь через плаценту, попадает в организм плода, также возможен эндогенный синтез галактозы [7]. Следовательно, необходимо производить пренатальную диагностику в случае подозрения на наследование патологии. При форме Дуарте заболевание носит стертый клинический характер. У новорожденных с галактоземией II типа часто развивается катаракта по причине накопления галактитола, приводящего к гипергидратации хрусталика, в стекловидном теле. Нарушения функций внутренних органов обычно не выявляются [4]. Галактоземия III типа существует в двух формах: доброкачественной, которая диагностируется только при скрининге новорожденных, и тяжелой, клиника которой сходна с классической галактоземией, при этом развивается нервная глухота и гипотония [7].

Эпидемиология галактоземии. Общая частота галактоземии колеблется в зависимости от расы и этнической принадлежности [7]. В среднем частота галактоземии в мире составляет 1 случай на 40000–60000 новорожденных и относится к числу патологий со средней степенью встречаемости [5]. Классическая галактоземия: частота колеблется от 1:44000 до 1:19000 в странах Америки и Европы [4]. Галактоземия II типа: частота заболевания составляет от 1:1000000 в Японии до 1:64000 в США [4]. Галактоземия III типа: этот вариант встречается редко, частота его неизвестна. По данным неонатального скрининга в Российской Федерации частота галактоземии составляет в среднем 1:20000 [2] (см. табл. 1).

**Таблица 1**

**Частота галактоземии в Российской Федерации**

Год	Число родившихся детей	Число выявленных больных	Частота патологии
2020	39660	2	1:19830
2021	38286	6 (вариант Дуарте)	1:6381
Январь – сентябрь 2022 года	25672	1 + 7 (вариант Дуарте)	1:3209

Также приведена информация Республиканского медико-генетического центра о числе выявленных больных среди новорожденных (см. табл. 2).

**Таблица 2**

**Информация по обследованию новорожденных детей в Республике Башкортостан**

Год	Частота патологии
2008	1:36925 [6] (по данным VI съезда Российского общества медицинских генетиков)
2012	1:20149 [6] (по результатам массового скрининга новорожденных)
2017	1:16242 [1]
2022	1:20000 [2]

Примечание: указано число родившихся и обследованных по Республике без учёта новорожденных в клинике ООО «МД Проект 2010».

На основании эпидемиологических данных приведенных таблиц можно сделать вывод: благодаря включению галактоземии в программу неонатального скрининга наблюдается улучшение диагностики и, как следствие, рост выявляемости. Причиной роста числа выявленных больных также может являться увеличение частоты мутаций в популяции.

Диагностика и терапия. Галактоземия включена в программу неонатального скрининга, которая в Российской Федерации проводится с 2006 года. Проводят анализ на уровень тотальной галактозы (сумма концентраций галактозо-1-фосфата и галактозы) в пятнах высушенной крови, взятой из пятки младенца, при помощи флуоресцентного метода. В случае повышенного уровня тотальной галактозы (7,2 мг/дл и более) проводится подтверждающая диагностика галактоземии I типа: ДНК-диагностика для обнаружения распространенных мутаций в гене ГАЛТ, а также определение активности фермента. При выявлении симптомов классической галактоземии и положительного результата после проведенного скрининга с сохранением нормальной активности ГАЛТ следует проводить поиск мутаций в гене ГАЛЭ для исследования на наличие галактоземии III типа [2]. Осуществляется также анализ мочи, однако он не является специфичным и может приводить к ложноположительному результату (например, при фруктозурии, лактозурии) [7]. Ложноположительные результаты скрининга могут возникать при наличии у новорожденного достаточно редких сосудистых аномалий – портосистемных шунтов, при которых происходит частичное или полное отсутствие перфузии печени через воротную

вену. В результате галактоземия возникает по причине отсутствия прохождения галактозы через печень при нормальной активности фермента ГАЛТ [8]. Основной и единственный на данный момент метод лечения галактоземии всех типов – диетотерапия, которая подразумевает полное исключение молочных, а также других продуктов, содержащих лактозу или непосредственно галактозу, из рациона младенца. На замену материнскому молоку приходят смеси на основе соевого белка. Исключение грудного вскармливания в первые дни жизни ребенка позволяет избежать критических осложнений и развития патологии. Однако, учитывая тот факт, что во многих продуктах питания содержится свободная галактоза (например, во фруктах и бобовых), следует принять во внимание возможное влияние приема таких продуктов на развитие отсроченных осложнений [8]. Во избежание возникновения долгосрочных осложнений исследуются методы лечения, основанные на генах, которые включают генную терапию и мРНК-терапию и направлены на восстановление активности GALT до 10–15%, предотвращая таким образом заболевание [8]. Генная терапия представляет собой замену гена при помощи аденоассоциированных вирусных переносчиков, что приводит к положительным результатам при исследованиях на крысах, однако иммунный ответ на переносчика и нестабильность требуют дальнейшего изучения данной практики [8]. мРНК может быть внедрена в различные носители (например, липосомы, вирусы) и доставлена к месту воздействия, где она транслируется в белок [8]. Среди других методов лечения таких клинических проявлений галактоземии, как задержка психомоторного развития, умственная отсталость, можно выделить транскраниальную стимуляцию переменным током, вызывающую длительную синаптическую активность (tACS - transcranial alternating current stimulation) [8].

### **Заключение и выводы**

На основе проанализированной литературы можно сделать вывод: галактоземия - наследственное заболевание с высокой вероятностью смерти и отсроченных осложнений. На основании эпидемиологических данных наблюдается рост числа больных, следовательно необходимо развивать и внедрять в практику методы пренатальной диагностики с минимальной угрозой прерывания беременности и искать пути улучшения стратегии неонатальной диагностики. Несмотря на своевременное назначение диетотерапии, не исключены возможности возникновения отсроченных осложнений. Однако широкий спектр перспектив развития методов терапии, вероятно, позволит в будущем производить коррекцию заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байгоджаева, А.К. Галактоземия у детей (краткий обзор литературы и анализ клинического случая) / А.К. Байгоджаева, М. А. Абдумасарова, Т.Е. Сидоренко, Н.Б. Ни. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2017. — № 12 (146). — С. 145–148. — URL: <https://moluch.ru/archive/146/40982/> (дата обращения: 19.11.2022).
2. Современные возможности диагностики и терапии галактоземии / Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., Петрова И. В., Самохвалова В. В. // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23. № 3 (87). С. 50–56.
3. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика / Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Денисенков А.И., Денисенкова Е. В., Захарова Е.Ю. // Медицинская генетика. 2009. Т. 8. № 6 (84). С. 25–33.
4. Галактоземия: современный взгляд на молекулярные основы, диагностику и лечение заболевания / Атакулова С.Ш. // Синергия Наук. 2017. № 11. С. 746–752.
5. Частота встречаемости галактоземии в Крыму / Н.Ю. Логасюк, В. В. Казакова, А.А. Жукова, А. В. Белобородова // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки. – 2016. – № 2. – С. 47–50. – EDN XEDRZR.
6. Волгина, С.Я. Галактоземия у детей / С. Я. Волгина, А.Ю. Асанов // Практическая медицина. – 2014. – № 9(85). – С. 32–41. – EDN TAMUET.
7. Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petruţ A. / The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. // Nutrients. 2022 Dec 20;15(1):10. doi: 10.3390/nu15010010. PMID: 36615667; PMCID: PMC9823668.
8. Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. / Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. // Biomolecules. 2022 Jul 11;12(7):968. doi: 10.3390/biom12070968. PMID: 35883524; PMCID: PMC9313126.

### *Сведения об авторе статьи:*

1. **Гильванов Ильшат Мансафович** - студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: [ilschat.gilvanov@yandex.ru](mailto:ilschat.gilvanov@yandex.ru)

Гиндуллин Э.М., Корытина Г.Ф.

## **ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В МИРЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Научный руководитель – д.б.н., профессор кафедры биологии БГМУ Корытина Г.Ф.  
*Башкирский государственный медицинский университет*

### **Резюме**

Работа посвящена исследованию болезни Гентингтона, влиянию ее на жизнь больного и его близких. В результате сделаны выводы о необходимости ранней диагностики заболевания для предотвращения осложнений.

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона. Нейродегенерации. Ген HTT. Белок гентингтин.

Gindullin E.M., Korytina G.F.

## **HUNTINGTON'S CHOREA: PREVALENCE IN THE WORLD AND GENETIC FACTORS OF THE DISEASE DEVELOPMENT**

scientific supervisor – doctor of biological sciences, professor of the biology department of BSMU  
Korytina G.F.

*Bashkir State Medical University*

### **Abstract**

The work is devoted to the study of Huntington's disease, its impact on the life of the patient and his loved ones. As a result, conclusions were drawn about the need for early diagnosis of the disease to prevent complications.

**Key words:** huntington's disease. Neurodegeneration. The HTT gene. The huntingtin protein.

### **Актуальность**

Каждый год эту болезнь диагностируют у нескольких тысяч людей в мире, и тем не менее, по сей день ученые не нашли эффективного лекарства. Актуальность хореи Гентингтона (ХГ) заключается в том, что это заболевание не только вызывает тяжелые страдания у больного, но и оказывает серьезное влияние на жизнь его близких. Исследования этого заболевания могут оказаться полезными при разработке новых терапий, которые были бы эффективны не только для пациентов с ХГ, но и для людей с другими нейродегенеративными заболеваниями, например болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Таким образом, борьба с ХГ остается актуальной задачей науки и медицины, и требует дальнейших исследований и обсуждения с целью разработки новых методов лечения и поддержки пациентов.

### **Цель работы**

Рассказать о данном наследственном заболевании, генетических факторов его развития, распространенности в мире, его симптомах и причинах, а также о технологиях диагностики и лечения, доступных на сегодняшний день. Важно также подчеркнуть

значимость социальной поддержки и реабилитации пациентов с ХГ и их семей, а также распространить информацию о профилактике данного заболевания среди широкой общественности.

Болезнь Гентингтона - это генетическое заболевание, которое вызывает прогрессирующее нарушение координации движений и когнитивных функций. Болезнь была впервые описана американским врачом Георгом Хантингтоном в 1872 году, а до конца XX века представляла собой редкое заболевание.

Однако после открытия генетической основы, в 1993 году ученые начали более глубоко изучать ее механизмы и распространение.

БГ является не распространённым заболеванием. Частота встречаемости от 3 до 17 больных на 100 000 человек, что в среднем 5–7 случаев на 100 000 населения. Частая встречаемость отмечается в Венесуэле (примерно 700 больных на 100 000 жителей). Очень низкое число больных отмечается в странах Азии 0,1 до 1 на 100 000 населения. И вовсе не встречается эта болезнь у коренных жителей Африки.

Актуальных данных о количестве заболевших на сегодняшний день в Российской Федерации нет. Однако согласно официальной статистике, в России заболевание встречается примерно у одного человека на 10 000 населения, но на деле рекомендуется увеличить численность заболевших как минимум в два раза, и если принять во внимание скрытый течение заболевания, то еще в 2 раза. Примерно 30 тысяч человек.

Генетическая составляющая ХГ связана с наличием повторов трехнуклеотидной цепочки ЦАГ в гене НТТ. Количество этих повторов индивидуально и может изменяться в последующих поколениях. При превышении порогового значения в 36 повторов начинается синтез удлиненного полиглутаминового тракта, что приводит к образованию мутантного белка гентингина (mHtt), который оказывает токсическое воздействие на клетки и вызывает БХ.

Белок гентингин (Htt) синтезируется с помощью гена НТТ, который присутствует у всех людей. Ген локализован на коротком плече 4-й хромосомы и содержит участок с циклично повторяющейся последовательностью трёх азотистых оснований - цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ). Данным триплетом кодируется глутамин, поэтому белок, содержащий большое количество глутаминовых аминокислот, образует полиглутаминовый тракт.

Степень последствий, вызываемых мутацией, обычно зависит от числа повторов. Около 60% повторов сверх нормы может вести к появлению симптомов в различном возрасте. Но, в случаях с 36-40 повторами, пенетрантность формы заболевания значительно

понижается, и симптомы проявляются медленнее. Иногда болезнь может проявляться так поздно, что симптомы не дают о себе знать совсем. С частым повтором, ХГ имеет высокую пенетрантность и велика вероятность, что болезнь проявится и до 20 лет, в этом случае ее классифицируют как ювенильную.

Htt синтезируется во всех клетках человека. Наивысшая его концентрация — в мозге и яичках, а также в небольших количествах в сердце, лёгких, а также в печени. Функция белка до сих пор не полностью ясна, но известно, что он играет важную роль в функции нейронов. Htt также участвует в процессах роста и развития, регуляции клеточного транспорта и внутриклеточной сортировки белков, а также в защите клеток от стресса и восстановления повреждений ДНК. Играет важную роль в эмбриональном развитии.

Изменения в клетке под действием мутантного белка. Под воздействием mHtt, образовавшегося в клетке, происходят необратимые изменения. Увеличение числа глутаминовых аминокислот изменяет конфигурацию белка гентингина и в дальнейшем прочно связывает его с другими белками. Именно эти изменения приводят к агрегации гентингина, при этом образуются внутриклеточные тельца. Они механически препятствуют движению везикул, содержащих нейромедиаторы, что нарушает передачу импульсов от нейрона к нейрону. Один из главных механизмов, которые приводят к изменениям в клетке, Белок мутантный гентингин мешает нормальной функции митохондрий. Кроме того, mHtt также оказывает влияние на работу клеточного ядра, изменяя процессы транскрипции и трансляции генетической информации. Это может привести к изменению производства белков, которые необходимы для нормальной работы организма, а также к изменению функции генов, влияющих на прогрессирующее нарушение моторных и умственных функций.

Он приводит к быстро развивающейся нейродегенерации, что приводит к ухудшению двигательных возможностей и когнитивных способностей. Некоторые из изменений, которые можно наблюдать при ХГ, включают:

1. Хорею: необратимую дегенерацию базальных ганглиев, которая приводит к неуклонному дрожанию и неподконтрольным движениям.
2. Разрушение мозга: белок mHtt вызывает разрушение нервных клеток в различных частях мозга, что приводит к прогрессирующей деменции.
3. Ухудшение контроля мышечного тонуса, что приводит к сокращению мышц и затруднению движения.

4. Ухудшение координации: белок mHtt вызывает ухудшение координации движений, что приводит к нарушению равновесия и частым падениям.
5. Потеря памяти: белок mHtt вызывает ухудшение когнитивных функций, что приводит к потере памяти и другим проявлениям деменции.
6. Психические расстройства: белок mHtt может вызвать расстройства настроения, аффективные и поведенческие изменения, что затрудняет общение и социальное функционирование.

Клинические формы ХГ можно классифицировать следующим образом:

1. Классическая форма. Самая распространенная форма БГ, которая проявляется главным образом в виде неумолимых движений (хореи) конечностей, лица и туловища, а также психических расстройств (депрессии, апатии, агрессии) и прогрессирующей когнитивной дисфункции.
2. Необычная форма. В этой форме ХГ симптомы начинают проявляться не характерными для болезни способами. Это может быть, например, возникновение только психических симптомов, наподобие шизофрении, или наличие только некоторых из симптомов классической формы хореи.
3. Сенсомоторная форма. Данная форма БГ проявляется в виде нарушения чувствительности и двигательных функций, включая произвольные движения.
4. Ювенильная форма. ХГ у детей проявляется в раннем детстве и характеризуется гиперактивностью, диспраксией (неспособностью выполнять спланированные движения) и изменениями в поведении.
5. Сенсорную форма. Эта форма БГ проявляется в виде проблем с зрением, слухом, обонянием и другими чувствами.

В некоторых случаях человек может иметь смешанную форму болезни, когда проявляются симптомы из нескольких форм.

Клинические методы диагностики включают оценку симптомов и лабораторных исследований.

1. Изучение медицинской истории пациента и его наследственности передаваемых по наследству заболеваний.
2. Неврологический осмотр для выявления наличия двигательных неисправностей, таких как хореические движения, общая координация, баланс и устойчивость.

3. Психологическое и психиатрическое обследование, чтобы выявить наличие симптомов депрессии, тревожности, проблем социальной адаптации и/или нарушения познавательных функций.
4. МРТ и КТ головного мозга, чтобы рассмотреть структуру головного мозга на предмет уменьшения размеров базальных ганглиев и коры мозга.
5. Тесты генетической диагностики, которые могут подтвердить наличие мутации в гене Htt, ответственном за появление ХГ.
6. Эталонные психиатрические тесты, такие как тест Роршаха или ММРІ, для оценки полной картины психологических проблем, которые могут сопутствовать хорее Гентингтона.

Существует генетический тест, который позволяет определить наличие мутации гена НТТ. Этот тест основан на методе ПЦР и позволяет выявить наличие изменения в нуклеотидной последовательности гена НТТ. Также существует метод Дженкинса, который позволяет оценить вероятность развития ХГ у людей семей, в которых уже зарегистрированы случаи заболевания. Данный метод основан на анализе количества повторений САG-триплетов в гене НТТ.

Прогнозы зависят от множества факторов, включая возраст пациента, степень тяжести симптомов, продолжительность болезни, наличие сопутствующих заболеваний и другие факторы. Несмотря на то, что болезнь не поддается полному излечению, многие пациенты могут продолжать вести активную жизнь и вырабатывать стратегии, которые помогают им справляться с болезнью.

Перспектива лечения.

Используя технологию CRISPR/Cas9, исследователи могут устранить мутации в гене НТТ у пациентов с болезнью Хантингтона. Путем создания кусочков РНК, которые соответствуют мутациям в гене НТТ, Cas9 может определить и разрезать целевую ДНК-цепочку в необходимом месте. Затем здоровая копия гена может быть вставлена в эту точку.

Это позволило бы корректировать нарушенные аминокислотные последовательности и восстановить нормальное функционирование гена, что в свою очередь может привести к уменьшению симптомов болезни Хантингтона и даже к полному ее излечению.

Однако, исправление мутаций в гене НТТ с помощью CRISPR/Cas9 пока что находится на стадии исследований и требует дополнительных исследований и клинических испытаний перед тем, как это может быть применено в практике.

Социальная поддержка и реабилитация являются критическими аспектами управления ХГ и помогают пациентам и их семьям улучшить качество жизни,

максимизировать их независимость и функциональные возможности, а также уменьшить социальную изоляцию. Конкретные меры по социальной поддержке и реабилитации могут включать в себя:

1. Поддержка пациентов в обществе передвижения. Команда специалистов может помочь пациентам восстановить ощущение независимости, к примеру, обучая их использованию средств передвижения в общественном транспорте.
2. Реабилитация когнитивных навыков. Реабилитационные специалисты могут помочь улучшить эти когнитивные навыки и научить пациентов, как использовать специальные технологии, чтобы справиться с проблемами.
3. Поддержка семей и опекунов. Роль опекунов и семей в уходе за больным невероятно важна. Специалисты могут помочь с периодическими консультационными встречами чтобы помочь опекунам научиться уходу за пациентами и возможным правовым моментам.
4. Психологическая поддержка. Люди, страдающие ХГ часто подвержены депрессии, тревожности и другим психологическим проблемам. Психологические консультации с консультантом могут помочь пациентам их семьям справиться с этими проблемами.

Значимость социальной поддержки и реабилитации нельзя переоценить. Понимание того, как помочь пациентам и их семьям лучше справляться с ХГ, может помочь им улучшить качество жизни и поддержать здоровье на протяжении многих лет.

Некоторые меры профилактики ХГ включают:

1. Генетическое тестирование: Если вы наследуете мутацию гена ХГ, то есть высокий риск заболеть этим недугом. Если вы узнали о наличии мутации, вы можете начать обсуждение того, как лучше управлять рисками с вашим врачом.
2. Регулярные консультации с неврологом: Если у вас есть семейная история ХГ, вы должны регулярно проходить проверку у невролога. Ранняя диагностика и лечение позволят замедлить прогрессирование заболевания.
3. Здоровый образ жизни: Рекомендуется убедиться, что вы ведете здоровый образ жизни.

Это может включать в себя:

- Регулярный физический тренинг.
- Отказ от курения.
- Соблюдение здорового рациона питания.
- Избегание употребления алкоголя и наркотиков.

4. Психическое здоровье: Некоторые люди с ХГ могут испытывать психические проблемы, такие как депрессия и тревожность. Лечение этих проблем может помочь улучшить качество жизни.

5. Поддержка социального окружения: Поддержка социального окружения может помочь уменьшить психологические стрессы, связанные с ХГ. Люди с поддерживающим социальным окружением лучше справляются со своими симптомами и обычно имеют лучшее качество жизни.

### **Заключение**

Таким образом, мы провели обзор заболевания Хореи Гентингтона, изучив его симптомы, причины и методы лечения. Заболевание является наследственным и прогрессирующим, что требует комплексного подхода к его лечению, включая и фармакологические, и психологические методы. Важно помнить о необходимости соблюдения определенного образа жизни и ухода за пациентом в целях предотвращения возможных осложнений и снижения степени тяжести заболевания. Также стоит отметить перспективы развития новых методов лечения ХГ, которые могут эффективно противостоять данному заболеванию в будущем.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. – Т. 1/Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 744 с
2. Захаров В.В. Неврологич. журн. 2014 - с. 42-95;
3. Петелин Г.С. Экетрапирамидные гиперкинезы, с. 139, М., 2011
4. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. - М.: Медицина, 2010. - 127с.
5. Студенческий научный форум. Болезнь Гентингтона(Электронный ресурс) <https://scienceforum.ru/2018/article/2018002417>
6. Walker F.O. Huntington's disease // The Lancet. — Elsevier, 2007.
7. Harjes P., Wanker E.E. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories //: journal. — 2003.

### **Сведения об авторах статьи:**

1. **Гиндуллин Эдуард Мирсалётович** - студент Лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: Gindullin102@gmail.com
2. **Корыгина Гульназ Фаритовна** - д.б.н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: guly\_kory@mail.ru

УДК 575.22

Горбунова В.Ю.,<sup>1</sup> Воробьева Е.В.,<sup>1</sup> Галеев М.Г.<sup>2</sup>

**СИГНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ ЛЕПТИНА (*LEP*), *NOTCH1* (*NOTCH1*) И ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ 4 (*CDK4*) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>*Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа*

<sup>2</sup>*Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Башкортостан, г.Уфа*

**Резюме**

В работе показано, что взаимодействие непротективных аллелей полиморфных вариантов генов *LEP*, *NOTCH1* и *CDK4* является сигнальным при развитии рака молочной железы и определения предрасположенности к онкологии позволяет выявлять и идентифицировать риск развития рака в доступном клиническом материале, что коррелирует с результатами других исследований и, соответственно, обеспечивает единую интерпретацию данных.

**Ключевые слова:** клеточный цикл, лептин, циклин- зависимые киназы

Gorbunova V.Y.,<sup>1</sup> Vorobyeva E.V.,<sup>1</sup> Galeev M.G.<sup>2</sup>

**SIGNALING RELATIONSHIPS OF ALLELES OF LEPTIN (*LEP*), *NOTCH1* (*NOTCH1*) AND CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4 (*CDK4*) GENES IN BREAST CANCER**

<sup>1</sup>*Bashkir State Medical University, Ufa*

<sup>2</sup>*Republican Clinical Oncologic Dispensary" Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa*

**Resume**

It is shown that interaction of non-protective alleles of polymorphic variants of *LEP*, *NOTCH1* and *CDK4* genes is signaling in the development of breast cancer and determination of predisposition to oncology allows to detect and identify the risk of cancer development in the available clinical material, which correlates with the results of other studies and, accordingly, provides a unified interpretation of the data.

**Key words:** cell cycle, leptin, cyclin-dependent kinases.

**Актуальность**

Клеточный цикл и процесс деления клетки находятся под строгим контролем системы регуляции, представляющей собой сложную цепь взаимодействия различных генов и их продуктов.

На протяжении клеточного цикла существует, по меньшей мере, три «контрольно-пропускных пункта» сверхточные точки – точки рестрикции, которые существенны для перехода клетки из одной фазы клеточного цикла в другую.

Важную функцию в регуляции клеточного цикла выполняет продукт гена *tp53* — белок p53, который вызывает остановку клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на стадии G1-периода является обязательным условием для проверки целостности ДНК [1].

Trp53 - транскрипционный фактор, ядерный белок, кодируемый одноименным геном-онкосупрессором, регулирует также и дифференцировку клеток и их гибель при апоптозе. В клеточном цикле активированный ген *tp53* обеспечивает остановку в сверочной точке G1/S для репарации поврежденной ДНК и индукции апоптоза [2,3]. Полиморфизм *rs1042522* (G/C) гена *tp53* в 72 кодоне 4 экзона характеризуется заменой цитозина на глицин. Это ведет к трансляции двух функционально и биохимически различных вариантов белка p53: с аргинином или пролином. Обнаружено, что эффективность апоптоза выше у лиц с гомозиготной формой аллелей Arg/Arg, тогда как, Pro/Pro форма индуцирует клеточный цикл в G1-фазе, определяя тем самым клеточную пролиферацию [2].

Циклинзависимые киназы (CDK) осуществляют прохождение этапов клеточного цикла, контролируют процессы транскрипционной регуляции и поддерживают клеточную пролиферацию. Нерегулярный вход в клеточный цикл и неконтролируемая клеточная пролиферация являются признаками рака (Hanahan, 2011). Следовательно, становится очевидным, что дизрегуляция каскада CDK-cyclin играет основную роль в опухолегенезе, так как приводит к нарушениям прохождения клеточного цикла, приводящим к вышеуказанным последствиям.

Запуск клеточного цикла осуществляет комплекс циклина D с циклин-зависимой киназой 4 - Cdk-4. Он функционирует на начальной стадии G1-периода, вызывая соответствующие внутриклеточные события и способствуя переходу клетки во вторую, репликативную фазу (S). В этой фазе циклин-зависимая киназа 2 связывается с циклинами A и B. В следующей фазе G2 циклин B связывается с Cdk-1 и вводит клетку в митоз [4].

Среди генов, кодирующих циклин-зависимые киназы (CDKs), ген *CDK4* является одним из наиболее часто поражаемых генетическими мутациями, которые связаны с различными формами рака [8]. Повышенная экспрессия белка CDK4 наблюдается при многих видах онкопатологий, в том числе и при опухолях молочной железы, и коррелирует с плохими прогностическими признаками [12]. Следовательно, мутации, приводящие к развитию онкологии, затрагивают системы регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки клеток.

Ген *CDK4* расположен на длинном плече 12 хромосомы (12q14) и состоит из восьми экзонов [7]. При этом, стартовый кодон расположен в начале 2 экзона, а стоп-кодон в начале 8.

Полиморфный вариант *rs373619077* гена *CDK4* обусловлен трансверсией нуклеотида гуанина на цитозин, приводящей к замене аминокислоты аргенин на пролин в 210 положении (*Arg210Pro*).

Аллель \*С – протективный аллель, ассоциированный со стабильным связыванием с белком *Cyclin D1*, своевременным фосфорилированием белка *pRb* и связыванием с белком *p21*, обуславливающими нормальную регуляцию клеточного цикла.

Аллель \*Т – мутантный аллель ассоциированный с нерегулярным вхождением в клеточный цикл и ускорением клеточной пролиферации, приводящими к опухолевому перерождению клетки [8].

В публикациях последних лет большое внимание уделяется также роли генов *LEP* и *NOTCH1*, которые являются транскрипционными факторами и запускают сигнальные пути, регулирующие функционирование множества других генов. Ключевой, для развития онкологии, функцией обоих генов является регуляция клеточной пролиферации и активация ангиогенеза [7,10].

Ген *LEP* расположен на длинном плече 7 хромосомы в положении 7q31.3. Продукт гена – белок лептин состоит из 167 аминокислот и имеет молекулярную массу 16 кДа [9].

Полиморфный вариант *rs7799039* (*G-2548A*) расположен в промоторной зоне гена. Протективный аллель \*G характеризуется нормальным уровнем лептина, что приводит к умеренной пролиферации и ангиогенезу клеток. Транзиция гуанина на аденин - непротективный аллель \*A, характеризуется высоким уровнем лептина в сыворотке крови, что коррелирует с усилением пролиферации, ангиогенеза, инвазии и миграции опухолевых клеток МЖ, в результате гиперактивации лептинзависимых сигнальных путей. [11].

Ген *NOTCH1* локализован на длинном плече 9 хромосомы (9q34.3), состоит из 34 экзонов, кодирует белок *Notch1*. Белки *Notch* - это семейство трансмембранных белков I типа, осуществляющих передачу сигналов эволюционно консервативным межклеточным сигнальным путем, который регулирует взаимодействие между физически смежными клетками посредством связывания рецепторов белков *Notch* с их лигандами.

Ключевыми генами, контролируемыми сигнальным путем *Notch*, являются непосредственно гены клеточного цикла (*CyclinD1*, *CDK4*, *TP53*, *TP21*, *NF-κB*) и гены, ассоциированные со злокачественной трансформацией клеток (*C-MYC*, *IGF1-R*, *SURVIVIN*, *SLUG*) [6].

Было показано, что мутации в гене *NOTCH1* приводят к повышению экспрессии циклинзависимых киназ (CDKs) (2 и 4) и циклинов (D1 и D3), при этом, экспрессия *P21* и

*P27* снижается. Таким образом, мутантный белок Notch 1 увеличивает пролиферативную активность, ускоряя клеточный цикл.

Полиморфный вариант *rs6563* расположен в домене *Abruptex* (аминокислоты 907-1143), который содержит 31% всех мутаций гена *NOTCH1*. Мутации, локализованные в данном домене характеризуются усилением экспрессии гена [10].

Протективный аллель \*G ассоциирован с нормальным уровнем белка Notch1 и стабильной работой Notch-зависимых сигнальных путей. Канонический сигнальный каскад Notch регулирует эмбриональное развитие, количество и дифференцировку стволовых клеток, стимулирует неоангиогенез, участвует в образовании и развитии клеток крови, а также участвует в процессах пролиферации, апоптоза и дифференцировки клеток, метастазировании [5].

Непротективный аллель \*A ассоциирован с повышенной экспрессией белка Notch1, что приводит к гиперактивации сигнальных путей Notch. В результате чего происходит усиление традиционных функций белка Notch1, увеличивается скорость клеточной пролиферации, образования новых сосудов, увеличивается шанс миграции опухолевых клеток – метастазирования.

Несмотря на большое число имеющихся публикаций, по-прежнему остается неясным, что является первопричиной, запускающей каскад реакций, приводящих к развитию опухоли. Также до сих пор не было показано, как взаимодействуют аллели генов, регулирующих различные сигнальные пути при онкологических заболеваниях.

Поэтому возникает необходимость исследования вклада протективных и непротективных аллелей генов *LEP*, *NOTCH1* и *CDK4* в развитие онкопатологии. Нарушение функциональной активности этих белков может провоцировать генетическую нестабильность, нарушение их транскрипционной и сигнальной функций[1,7].

### **Цель исследования**

Изучение взаимодействия аллелей генов *CDK4*, *LEP*, *NOTCH1* при раке молочной железы и определение основного сигнального каскада, запускающего развитие онкопатологии для использования в предиктивной и персонифицированной профилактике рака молочной железы.

### **Материалы и методы**

Общая выборка исследования состояла из образцов ДНК 1355 человек, проживающих на территории Республики Башкортостан. Биологический материал был взят с добровольного информированного согласия каждого индивида с одобрения биоэтического

комитета. Выборка была разделена на группу онкобольных с клинически подтвержденным диагнозом рак молочной железы и группу контроля (условно здоровые индивиды).

Группа контроля была сформирована путем генотипирования здоровых индивидов по гену *TP53 rs1042522 (Arg72Pro)*. Были отобраны 670 индивидов, имеющие гомозиготный генотип по протективному аллелю \*Arg.

Выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции по Mathew, 1984. Полимеразная цепная реакция – по Маниатис, 1984.

Для статистического анализа кандидатных генетико-эпидемиологических исследований использовалась программа SNPStats, которая находится в открытом доступе по ссылке: <https://www.snpstats.net>. Базы данных NCBI GENE и NCBI SNP.

При помощи программы «GeneMania» (<http://genemania.org/>) анализировались графы белок-белкового и ген-генного взаимодействия. Это позволяет увидеть метаболический путь генов, а также их взаимосвязь с другими генами.

### Результаты и обсуждение

Для реализации поставленных задач исследования были проведены анализы распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов *rs373619077* гена *CDK4*, *rs6563* гена *NOTCH1*, *rs7799039* гена *LEP* и, вносящих вклад в развитие онкологических заболеваний, в частности, РМЖ.

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs373619077* гена *CDK4* в группе с онкопатологией и группе контроля с помощью таблицы сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

**Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs373619077* гена *CDK4***

Генотип/аллель	Контроль (n=69)		Онкобольные (n=94)		p(x <sup>2</sup> )
	n	p <sup>i</sup>	n	p <sup>i</sup>	
C/C	64	0,93	53	0,56	0,0005 (24,2)
C/T	1	0,015	28	0,3	0,0005 (19,9)
T/T	4	0,06	13	0,14	0,16 (1,95)
*C	129	0,93	134	0,7	0,0005 (21,7)
*T	9	0,07	54	0,3	0,0005 (21,7)

Анализ распределения частот генотипов и аллелей показал достоверные значения по протективному генотипу C/C (p=0,0005, x<sup>2</sup>=24,2), в группе контроля данный генотип встречается с частотой 93%, а группе больных наблюдается только у 56% индивидов. В группе онкобольных частота гетерозиготного генотипа C/T составляет 30%, что значительно

выше, чем в группе контроля – менее 2%, и является достоверным значением ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=19,9$ ). Мутантный аллель \*Т достоверно чаще встречается среди онкобольных – у 30%, и только у 7% среди здоровых индивидов ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=21,7$ ). Непротективный аллель \*Т обуславливает нарушения регуляции клеточного цикла, приводя к неконтролируемому делению клеток.

Результаты SNP-анализа полиморфного варианта *rs373619077* гена *CDK4*, проведенного с помощью программы «SNPstas» (табл. 2).

**Таблица 2**

**SNP-анализ полиморфного варианта *rs373619077* гена *CDK4***

Модель	Генотип	Контроль	РМЖ	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Кодоминантная	C/C	64 (92,8%)	53 (56,4%)	1,00	0,0001	194,4
	C/T	1 (1,4%)	28 (29,8%)	33,81 (4,45-56,83)		
	T/T	4 (5,8%)	13 (13,8%)	3,92 (1,21-12,75)		
Доминантная	C/C	64 (92,8%)	53 (56,4%)	1,00	0,0001	196,8
	C/T – T/T	5 (7,2%)	41 (43,6%)	9,09 (3,65-26,84)		
Рецессивная	C/C – C/T	65 (94,2%)	81 (86,2%)	1,00	0,087	223,2
	T/T	4 (5,8%)	13 (13,8%)	2,61 (0,81–8,38)		
Сверхдоминантная	C/C – T/T	68 (98,5%)	66 (70,2%)	1,00	0,0001	198,4
	C/T	1 (1,4%)	28 (29,8%)	28,85 (3,82-217,89)		
Лог-аддитивная	---	---	---	3,76 (1,89-7,49)	0,0001	205,7

Анализ наследования полиморфного варианта *rs373619077* гена *CDK4* выявил несколько достоверных моделей наследования (кодоминантную, доминантную, сверхдоминантную и лог-аддитивную), каждая из которых свидетельствует о рисковом влиянии мутантного генотипа T/T и аллеля\*Т на развитие онкопатологии.

Более всего удовлетворяет требованиям кодоминантная модель наследования ( $p=0,001$ , AIC=194,4, ОШ=33,81, ДИ=4,45-256,83), которая указывает на то, что каждый генотип изменяет риск независимо от остальных (неаддитивно) [4], а значит наличие даже одного мутантного аллеля \*Т является рисковым для развития онкологии.

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs6563* гена *NOTCH1* в группе с РМЖ и группе контроля с помощью таблицы сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса представлены в табл. 3.

**Таблица 3**  
**Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs6563* гена *NOTCH1***

Генотип/аллель	Контроль (n=67)		Онкобольные (n=72)		p(x <sup>2</sup> )
	n	p <sup>1</sup>	n	p <sup>1</sup>	
A/A	15	0,22	31	0,43	0,0167 (5,79)
G/A	38	0,57	30	0,42	0,1 (2,57)
G/G	14	0,21	11	0,15	0,52 (0,41)
*A	68	0,51	92	0,64	0,036 (4,38)
*G	66	0,49	52	0,36	0,036 (4,38)

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по гену *NOTCH1* было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте гомозиготного генотипа A/A (p=0,0167, x<sup>2</sup>=5,79). В группе с онкопатологией частота данного генотипа составляет 43%, что выше, чем в группе контроля (22%). Также в группе с РМЖ достоверно выше частота мутантного аллеля \*A - 64%, в контроле - 51%. При этом, в группе контроля, напротив, выше частота протективного аллеля \*G - 49%, в группе с РМЖ - 36% (p=0,036, x<sup>2</sup>=4,38). Полученные результаты говорят о том, что гиперактивация сигнального пути Notch, обусловленная мутантным аллелем \*A, приводит к стимуляции клеточной пролиферации и коррелирует с развитием онкопатологии.

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs7799039* гена *LEP* в группе с РМЖ и группе контроля с помощью таблицы сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность представлены в табл. 4.

**Таблица 4**  
**Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs7799039* гена *LEP***

Генотип/аллель	Контроль (n=69)		Онкобольные (n=94)		p(x <sup>2</sup> )
	n	p <sup>1</sup>	n	p <sup>1</sup>	
G/G	33	0,48	20	0,21	0,0014 (11,6)
G/A	25	0,36	31	0,33	0,8 (0,07)
A/A	11	0,16	43	0,46	0,0007 (14,6)
*G	91	0,66	71	0,38	0,6 (0,33)
*A	47	0,34	117	0,62	0,6 (0,33)

При анализе распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту *rs7799039* гена *LEP* получены достоверные данные по протективному генотипу G/G

( $p=0,0014$ ,  $\chi^2=11,6$ ). Этого генотипа больше в группе здоровых индивидов (48%), чем в группе с РМЖ (21%). Протективный аллель \*G и, соответственно, гомозиготный по данному аллелю генотип G/G свидетельствует о нормальной регуляции работы гена *LEP*, активации сигнальных путей, осуществляющих дифференцировку клеток МЖ, их умеренную пролиферацию и ангиогенез.

Также получены достоверные результаты по мутантному генотипу A/A ( $p=0,0007$ ,  $\chi^2=14,6$ ). Этот генотип значительно чаще встречается среди больных РМЖ (46%), чем среди здоровых индивидов (16%). Такие результаты объясняются тем, что мутантный аллель \*A, как и гомозиготный по нему генотип A/A, характеризуют нарушения при транскрипции и трансляции гена *LEP*, что приводит к гиперактивации сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и ангиогенез клеток МЖ.

При анализе распределения частот сочетаний генотипов полиморфных вариантов генов *NOTCH1* и *TP53* были получены достоверные различия в анализируемых группах по сочетанию генотипов G/A и Arg/Arg ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=27,8$ ), G/A и Arg/Pro ( $p=0,0006$ ,  $\chi^2=16,15$ ), а также A/A и Arg/Pro ( $p=0,005$ ,  $\chi^2=8,18$ ).

Таким образом, сочетание генотипов G/A и Arg/Arg достоверно чаще встречается в группе контроля - 57%, при 13% в группе с РМЖ. Полученный результат объясняется своевременной остановкой деления клеток, накопивших большое количество мутаций, что является одним из главных условий предотвращения развития онкопатологии.

Сочетания генотипов G/A и Arg/Pro, а также A/A и Arg/Pro встречаются только в группе с РМЖ с частотой 17% и 14% соответственно, и коррелируют с неконтролируемым делением клеток (табл. 5).

**Таблица 5**

**Распределение частот сочетаний генотипов полиморфных вариантов генов *NOTCH1* и *TP53***

РМЖ				Контроль				p( $\chi^2$ )
<i>NOTCH1</i> rs6563	<i>TP53</i> rs1042522	n	p <sup>i</sup>	<i>NOTCH1</i> rs6563	<i>TP53</i> rs1042522	n	p <sup>i</sup>	
G/G	Arg/Arg	6	0,09	G/G	Arg/Arg	14	0,2	0,07 (3,36)
G/G	Arg/Pro	4	0,06	G/G	Arg/Pro	-	-	0,14 (2,14)
G/G	Pro/Pro	1	0,014	G/G	Pro/Pro	-	-	1,0005 (0,0005)
G/A	Arg/Arg	9	0,13	G/A	Arg/Arg	38	0,57	0,0005 (27,8)
G/A	Arg/Pro	17	0,24	G/A	Arg/Pro	-	-	0,0006 (16,15)

продолжение таблицы								
G/A	Pro/Pro	3	0,04	G/A	Pro/Pro	-	-	0,27 (1,25)
A/A	Arg/Arg	16	0,23	A/A	Arg/Arg	15	0,22	1,0005 (0,0005)
A/A	Arg/Pro	10	0,14	A/A	Arg/Pro	-	-	0,005 (8,18)
A/A	Pro/Pro	5	0,07	A/A	Pro/Pro	-	-	0,08 (3,087)

Сравнительный анализ показал достоверные различия при распределении частот сочетаний генотипов G/G и Arg/Arg, таким образом, в группе с РМЖ данные генотипы встречаются с частотой 9%, а среди здоровых индивидов с частотой 48% ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=30,62$ ).

Только в группе онкобольных встречаются сочетания генотипов G/G и Arg/Pro – 10% ( $p=0,014$ ,  $\chi^2=6,082$ ), A/A и Arg/Pro – 20% ( $p=0,0008$ ,  $\chi^2=13,88$ ), A/A и Pro/Pro – 7% ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=3,71$ ). Наличие мутантного аллеля \*A обуславливает гиперэкспрессию лептина, что приводит к повышенной активации лептин-зависимых сигнальных каскадов, а мутантный аллель \* Pro характеризует нарушение проверки целостности ДНК при прохождении клеточного цикла, что ведет к накоплению мутаций. Сочетание двух мутантных аллелей ведет к неконтролируемому делению мутантных клеток, что является первым признаком опухолевого перерождения.

#### **Заключение и выводы**

По полиморфному варианту *rs373619077* гена *CDK4* выявлено достоверно значимое повышение частоты гетерозиготного генотипа C/T ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=19,9$ ) и непротективного аллеля \*T ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=21,7$ ) в группе с РМЖ. Данная мутация характеризуется изменением пространственной структуры белковой молекулы, в результате чего нарушается связывание Cdk4 с циклином D, что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. Выявлена кодоминантная модель взаимодействия аллелей, показывающая, что один мутантный аллель может повысить риск развития онкологии.

Выявлено достоверно значимое повышение частоты гомозиготного генотипа A/A ( $p=0,0167$ ,  $\chi^2=5,79$ ) и непротективного аллеля \*A ( $p=0,036$ ,  $\chi^2=4,38$ ) полиморфного варианта *rs6563* гена *NOTCH1* в группе с онкопатологией. Мутантный аллель \*A ассоциирован с повышенной экспрессией белка Notch1 и гиперактивацией сигнального пути Notch, в результате чего увеличивается скорость клеточной пролиферации. Выявлена доминантная

модель взаимодействия аллелей, показывающая, что мутантный аллель подавляет действие протективного аллеля и обуславливает развитие онкологии.

Получены достоверные различия в исследуемых группах по полиморфному варианту *rs7799039* гена *LEP*. В группе с онкопатологией значительно чаще встречается гомозиготный генотип А/А ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=19,42$ ) и непротективный аллель \*А ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=24,96$ ), который характеризуется повышением концентрации лептина в крови и приводит к интенсивной клеточной пролиферации за счет гиперактивации сигнальных путей JAK-STAT, MAPK, PI3K. Выявлена лог-аддитивная модель взаимодействия аллелей, показывающая, что два мутантных аллеля \*А увеличивают риск развития онкопатологии в два раза по сравнению с одним аллелем.

Таким образом, показано, что взаимодействия непротективных аллелей и генотипов по генам NOTCH1, LEP, CDK4 и TP53 могут быть использованы как диагностические маркеры выявления предрасположенности к онкозаболеваниям, поскольку мутантные аллели усиливают пролиферацию клеток и ускоряют прохождение клеточного цикла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Желтухин А.О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена p53. М: Успехи биологической химии, 2010. - Т.50. - С.447–516.  
Zheltukhin A.O., Chumakov P.M. Daily and inducible functions of the p53 gene. M: Uspekhi Biological Chemistry, 2010. - T.50. - C.447-516.
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия, 2000. – Т.65. – С.5-33.
3. Kopnin B.P. Targets of action of oncogenes and tumor suppressors: a key to understanding the basic mechanisms of carcinogenesis // Biochemistry, 2000. - T.65. - C.5-33.
4. Кутихин, А. Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях// А. Г. Кутихин, А. Е. Южалин, А. В. Понасенко // Fundamental and clinical medicine. V. 2, № 2. 2017.
5. Kutikhin, A. G. Modern trends of statistical data processing and presentation of results in candidate genetic and epidemiologic studies// A. G. Kutikhin, A. E. Yuzhalin, A. V. Ponasenko // Fundamental and clinical medicine. V. 2, № 2. 2017.
6. Майборода А.А. Гены и белки онкогенеза // Сибирский медицинский журнал, 2013 - №2. – с.132-138.  
Maiboroda A.A. Genes and proteins of oncogenesis // Siberian Medical Journal, 2013 - №2. - с.132-138.
7. Новикова М.В, Рыбко В.А., Хромова Н.В., Фармаковская М.Д., Копнин П.Б. Роль белков Notch в процессах канцерогенеза ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 успехи молекулярной онкологии/ advances in molecular oncology 3 , 2015 том 2 / vol. 2 обзорные статьи 31.

Novikova M.V., Rybko V.A., Khromova N.V., Farmakovskaya M.D., Kopnin P.B. Role of Notch proteins in carcinogenesis processes FGBU "N.N. Blokhin RONC" of the Ministry of Health of Russia; Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24 Advances in molecular oncology/ advances in molecular oncology 3 , 2015 vol. 2 / vol. 2 review articles 31.

8. Capaccione K.M., Pine S.R. The Notch signaling pathway as a mediator of tumor survival // Carcinogenesis, 2013; 34(7):1420–30.

9. Celis JF, Bray SJ. The Abruptex domain of Notch regulates negative interactions between Notch, its ligands and Fringe // Development. 2000.

10. Charles J. Sherr, David Beach, and Geoffrey I. Shapiro. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy // CANCER DISCOVERY. 2016. - P.353-367.

11. Collins S, Kuhn C, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation // Nature, 1996.

12. Guo S, Liu M, Gonzalez-Perez RR. Role of Notch and its oncogenic signaling crosstalk in breast cancer. Biochim Biophys Acta. 2011. - P: 197–213.

13. Guo Shanchun, Gonzalez-Perez Ruben R. Notch, IL-1 and Leptin Crosstalk Outcome (NILCO) Is Critical for Leptin-Induced Proliferation, Migration and VEGF/VEGFR-2 Expression in Breast Cancer // PLoS ONE, 2011. – V.6.

***Сведения об авторах статьи:***

3. **Горбунова Валентина Юрьевна** – д.б.н., профессор кафедры биология ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина,3, e-mail: valentina2075034@mail.ru.

4. **Воробьева Елена Владимировна** – к.б.н., доцент кафедры биология ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина,3, e-mail: elenavorobyeva@yandex.ru.

5. **Галеев Марат Галеевич** – к.м.н., заведующий отделением Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ Республики Башкортостан, г. Уфа, e-mail: galiev@yandex.ru.

Горухчиева Ф.А.<sup>1</sup>, Викторова Т.В.<sup>3</sup>, Смыр С.Д.<sup>1</sup>, Эрдман В.В.<sup>2</sup>, Трапш Х.З.<sup>1</sup>,  
Амаба С.Т.<sup>1</sup>, Конджария И.Г.<sup>1</sup>, Матуа А.З.<sup>1</sup>

### **ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У АБХАЗОВ В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

<sup>1</sup>Государственное научное учреждение «Институт экспериментальной патологии и  
терапии Академии наук Абхазии», г. Сухум

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского  
федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

#### **Резюме**

У абхазов пожилого, старческого возраста и долгожителей проживающих в Абхазии были исследованы цитокины и С-реактивный белок (СРБ). Сравнение концентраций сывороточных цитокинов проводили между относительно здоровыми пациентами (контрольная группа) и с патологией (основная группа) внутри каждой возрастной группы, и среди здоровых пациентов разных возрастных групп. Анализ полученных результатов выявил достоверное нарастание цитокинов и С-реактивного белка в основной группе по отношению к контрольной внутри каждой возрастной группы. При исследовании уровня изучаемых показателей среди относительно здоровых пациентов разных возрастов, было выявлено увеличение концентраций сывороточных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4) и СРБ у лиц пожилого и старческого возраста с последующим снижением уровня их содержания в группе относительно здоровых долгожителей, за исключением ИЛ-6, который достоверно нарастал в группе долгожителей, но не выходил за пределы референсных значений.

**Ключевые слова:** цитокины, хроническое воспаление, абхазы, долголетие.

Gorukhchieva F.A.<sup>1</sup>, Viktorova T.V.<sup>3</sup>, Smyr S.D.<sup>1</sup>, Erdman V.V.<sup>2</sup>, Trapsh K.Z.<sup>1</sup>,  
Amaba S.T.<sup>1</sup>, Kondzharia I.G.<sup>1</sup>, Matua A. Z.<sup>1</sup>

### **CHANGES IN SERUM CYTOKINE CONCENTRATIONS IN ABKHAZIANS IN OLDER AGE GROUPS**

<sup>1</sup>State Scientific Institution «Institute of Experimental Pathology and Therapy of Academy of  
Sciences of Abkhazia», Sukhum

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Ufa

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

#### **Rezume**

Cytokines and C-reactive protein (CRP) were studied in elderly, senile and long-lived Abkhazians living in Abkhazia. Serum cytokine concentrations were compared between relatively healthy patients (control group) and with pathology (main group) within each age group, and among healthy patients of different age groups. Analysis of the results revealed a significant increase in cytokines and C-reactive protein in the main group in relation to the control group within each age group. When studying the level of the studied indicators among relatively healthy patients of different ages, an increase in serum cytokine concentrations (IL-1, IL-2, IL-4) and CRP in elderly and senile persons was revealed, followed by a decrease in their content in the group of relatively healthy centenarians, with the exception of IL-6, which significantly increased in the group of centenarians, but did not go beyond the reference values.

**Key words:** cytokines, chronic inflammation, Abkhazians, longevity.

### **Актуальность**

Известно, что старение ассоциировано с хроническим системным воспалением. Во многих исследованиях показано, что повышение содержания провоспалительных факторов связано с увеличением заболеваемости и смертности в старших возрастных группах. Согласно теории инфламэйджинга (англ. inflammation – «воспаление» и aging – «старение») старение организма и развитие возраст-ассоциированных заболеваний являются следствием хронического прогрессирующего генерализованного вялотекущего воспалительного процесса, который развивается и персистирует на протяжении всей жизни под действием негативных факторов инфекционной и неинфекционной природы. Инфламэйджинг имеет ряд особенностей, которые отличают его от острого воспаления, а именно: хронический, неразрешимый характер воспаления, слабая степень выраженности воспалительного процесса, стертая клиническая картина [4,8,14,19]. Ключевым патогенетическим звеном инфламэйджинга являются возраст-ассоциированные изменения врожденной иммунной системы, которые в английской литературе получили обозначение immunosenescence. Пока нет единого мнения по конкретному биомаркеру инфламэйджинга, однако повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), стали применять в качестве индикаторов [1,2,4,6,7,9, 11,17,18]. ИЛ-6 – плейотропный цитокин, выполняющий различные биологические функции в иммунной регуляции, гемопоэзе, воспалении и онкогенезе. Он играет ключевую роль в острой фазе воспалительного ответа, переходе от реакции врожденного иммунитета к адаптивному, метаболическому контролю. ИЛ-6 обладает как про-, так и противовоспалительной активностью, модулирует острую воспалительную реакцию, стимулируя продукцию ИЛ-1Ra и растворимого рецептора ФНОα (sTNF-R55), который подавляет продукцию ФНОα и ИЛ-1. ИЛ-6 в норме экспрессируется на низком уровне и не определяется в периферической крови. Однако с возрастом сывороточный уровень ИЛ-6 повышается и становится доступен для определения. Поэтому данный цитокин был назван «цитокином геронтологов» [4,8,15,16]. Провоспалительные цитокины играют двойственную роль: с одной стороны, они обеспечивают надлежащий защитный ответ при различных инфекционных и неинфекционных процессах, с другой – выход воспалительной реакции из-под контроля может приводить к хронизации воспаления. Наряду с повышением уровня ИЛ-6 продемонстрировано возраст-ассоциированное повышение уровней других факторов воспаления: провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНОα, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-22), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена. В многочисленных исследованиях

показано, что повышение содержания провоспалительных факторов связано с увеличением заболеваемости и смертности в старших возрастных группах [15,16,18,19].

Повышение уровня провоспалительных молекул при старении вызывает повышение содержания противовоспалительных медиаторов для нейтрализации опасного воспалительного процесса. Было показано, что баланс между воспалением и противовоспалением может определять скорость старения, начало и тяжесть возрастных расстройств, а также способность человека достичь экстремального долголетия. Было сделано предположение, что у некоторых людей, например у долгожителей, воспалительное старение может развиваться медленнее или может быть ограничено противовоспалительными ответами, что менее заметно среди общей популяции. При этом рассматривается баланс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-22, ИЛ-23, ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ra, ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР $\beta$ ) и медиаторов цитокинов (белки теплового шока, липоксин A4) [4, 13, 15, 16].

На сегодняшний день, несмотря на многие исследования по изучению хронического возрастного системного воспаления часть вопросов остаются открытыми. Различия в генетической регуляции иммунных воспалительных процессов могут объяснить причину, по которой у некоторых людей, но не у других, развиваются возрастные заболевания и почему у одних формируется более выраженный воспалительный ответ, чем у других. В старших возрастах высокий уровень противовоспалительных факторов может улучшить контроль воспалительных реакций, нивелировать проявления хронического системного воспаления и снизить риск развития возрастной патологии. Это может позволить достичь исключительного возраста в условиях пониженной патогенной нагрузки. Действительно, генетические маркеры, взаимосвязанные с провоспалительным фенотипом и ассоциированные с возрастной патологией, очень редко встречаются у долгожителей, в то время как генетические маркеры, взаимосвязанные с противовоспалительной активностью, встречаются значительно чаще, чем в общей популяции [3,5,12].

Изучение механизмов воспалительного старения является актуальным, так как должно позволить выявить биомаркеры здорового старения и потенциальные мишени для терапии возраст-ассоциированных заболеваний.

В связи с вышесказанным, в рамках проводимого ГНУ «ИЭПиТ АНА» обследования жителей Абхазии разных возрастов, представлял интерес сравнительный анализ изменения концентрации сывороточных цитокинов и С-реактивного белка у абхазов пожилого, старческого возраста и долгожителей.

### **Цель работы**

Исследование концентрации сывороточных цитокинов и СРБ у проживающих в Абхазии абхазов пожилого, старческого возраста и долгожителей

### **Задачи**

1. Анализ полученных результатов среди относительно здоровых пациентов в каждой возрастной группе;
2. Сравнение уровня изучаемых показателей между относительно здоровыми и с патологией пациентами внутри каждой возрастной группы.

### **Материалы и методы**

Было обследовано 153 абхаза в возрасте от 61 до 107 лет, из них 98 (64%) женщин и 55 (36%) мужчин. Пациенты были разделены на три возрастные группы: пожилого (61-74 года, n=46), старческого возраста (75-89 лет, n=61) и долгожителей (90-101 год, n=46). Анкетирование и взятие биологического материала проводили после информированного добровольного согласия обследуемых с выездом на дом. Внутри возрастных групп, пациенты были разделены на относительно здоровых (контрольная группа, n =89) и с патологией (основная группа, n= 64). Первостепенными критерием включения в *основную группу* пациентов служили наличие артериальной гипертензии (АГ) II-III степени, сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, стенокардия, после стентирования и шунтирования сосудов сердца, перенесённый в прошлом инфаркт и инсульт), деменции, сахарного диабета (СД) II типа в анамнезе, и отсутствие на момент обследования и в прошедшие полгода мозгового инсульта и острого инфаркта миокарда. В *контрольную группу* вошли пациенты без выраженной АГ (не выше I степени) и деменции, отсутствием СД II типа, инфарктов, инсультов, онкологии, вне обострения хронических заболеваний и острых инфекционных заболеваний.

В основной группе лиц пожилого возраста частота встречаемости (%) той или иной патологии была следующая : АГ I (33,33 %), II (6,66%) и III (13,33 %) степени, стентирование сосудов сердца (5,88 %), инфаркт (11,76 %), инсульт (5,9%), СД II типа (11,76%), онкология (6,25 %), холецистэктомия (6,66 %), хронический пиелонефрит (5,6%).

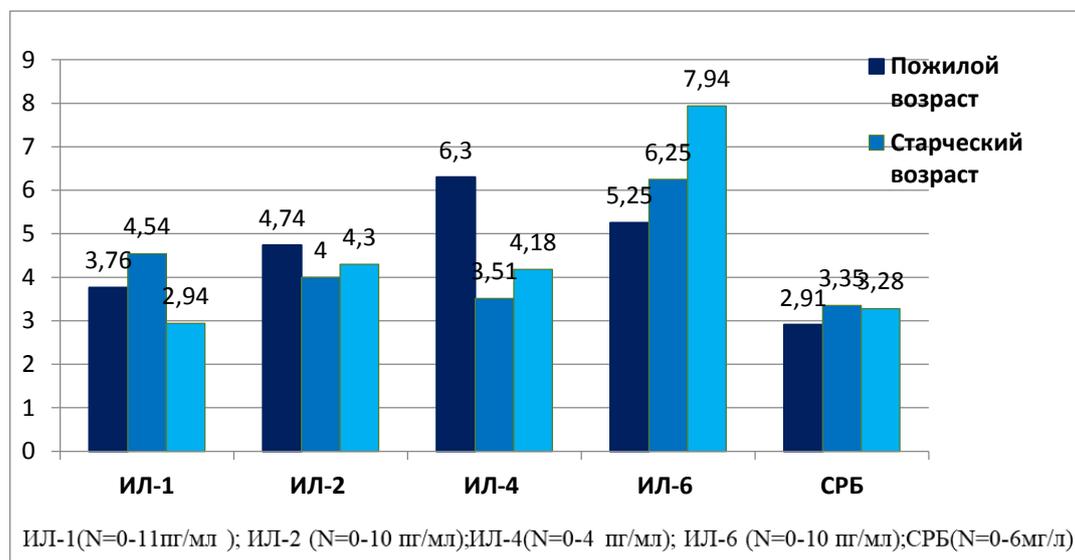
В основной группе лиц старческого возраста встречались: АГ I (16,66%), II (29,16%) и III (25%) степени, стентирование сосудов сердца (7,4 %), инфаркт (3,7 %), инсульт (11,11%), СД II типа (7,4%), деменция (13,1 %), онкология (4,34 %), холецистэктомия (15 %), хронический пиелонефрит (7,4%), аденома предстательной железы у мужчин (11,11%), снижение слуха (6,66 %).

Среди сопутствующей патологии в основной группе долгожителей регистрировались: АГ I (18,75%), II (31,25%) и III (18,75%) степени, инфаркт ( 9,52 %), СД II типа (4,7%), деменция (13,3 %), онкология (5,26 %), холецистэктомия (12,5 %), хронический пиелонефрит (14,28%), снижение слуха (6,4 %),

Определение цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, а СРБ методом биохимического анализа в лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПиТ АНА». Статистический анализ проводился с использованием методов описательной, непараметрической и параметрической аналитической статистики. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Распределение, которое отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного сравнительного анализа изменения концентрации сывороточных цитокинов у абхазов пожилого, старческого возраста и долгожителей были выявлены изменения как про- так и противовоспалительных маркеров.



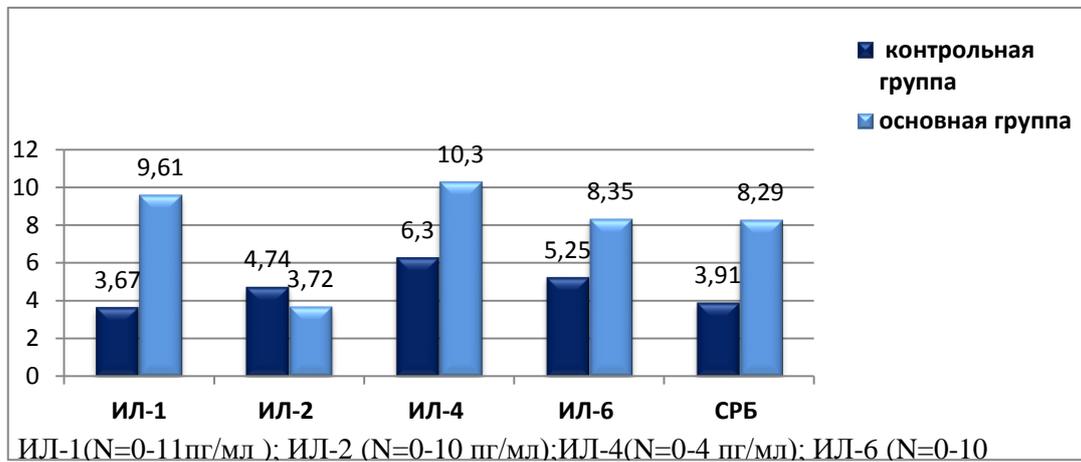
**Рис.1.** Концентрация цитокинов и СРБ у пациентов разных возрастных групп

На первом этапе нашей работы было проведено сравнение концентрации сывороточных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6) и СРБ среди относительно здоровых (контрольная группа) пациентов трех возрастных групп. Как видно из рисунка 1, уровень ИЛ-1 у долгожителей был ниже по сравнению с группами сравнения, достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе старческого возраста. По данным литературы, рост уровня

инициирующего воспаление, цитокина ИЛ-1 чаще связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в целом ИЛ-1 считается значимым предиктором смертности [3,6,16]. Концентрация ИЛ-2 достоверно не отличалась у сравниваемых групп. В литературных источниках данные по уровню ИЛ-2 у долгожителей противоречивы. У возрастных пациентов этот провоспалительный цитокин предложено считать маркером инфаркта миокарда [6,16]. Содержание ИЛ-4 у обследуемых долгожителей было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе старческого возраста, и достоверно не отличалось от такового в группе пожилых людей. Как известно, ИЛ-4 является преимущественно противовоспалительным цитокином, его высокая концентрация необходима для регуляции активности воспалительного ответа и тяжести повреждения тканей, играет центральную роль в регуляции аллергических состояний и защитном иммунном ответе против гельминтов и других внеклеточных паразитов. Данные по возрастной концентрации ИЛ-4 также достаточно противоречивы [1,6,16]. При сравнении уровня ИЛ-6 было выявлено достоверно более высокое ( $p < 0,05$ ) его содержание у долгожителей по сравнению с другими возрастными группами. ИЛ-6 является ключевым провоспалительным цитокином, при этом он обладает как про-, так и противовоспалительной активностью, его повышение характерно для процесса старения и может отражать возраст-ассоциированные изменения даже у здоровых людей старших возрастных групп [4, 7, 9, 15,16,18]. Концентрация С-реактивного белка достоверно не отличалась в группах сравнения. Наблюдалась незначительная тенденция к снижению этого показателя у долгожителей и пожилых людей по сравнению с группой старческого возраста. В литературе описано возраст-ассоциированное повышение С-реактивного белка. В ряде исследований уровни ИЛ-6 и СРБ были хорошими предикторами физической, когнитивной работоспособности и риска смертности, как у всего обследованного пожилого населения, так и у успешно стареющих людей [4,18]. Следует отметить, что полученные средние значения по всем показателям в каждой возрастной группе не выходили за пределы референсных интервалов, за исключением ИЛ-4 в группе пожилого возраста (6,3 пг/мл, N= 4,0 пг/мл). В целом, анализ полученных результатов при сравнении изученных показателей среди относительно здоровых пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей выявил возрастную динамику по снижению ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и СРБ, за исключением ИЛ-6, к возрасту долгожителей. Скорее всего, в более высоком содержании описанных показателей (рис.1) у людей пожилого и старческого возраста играют роль именно болезни, несмотря на то, что мы отбирали наиболее здоровых на период обследования пациентов. Имеется ряд источников, подтверждающих повышение

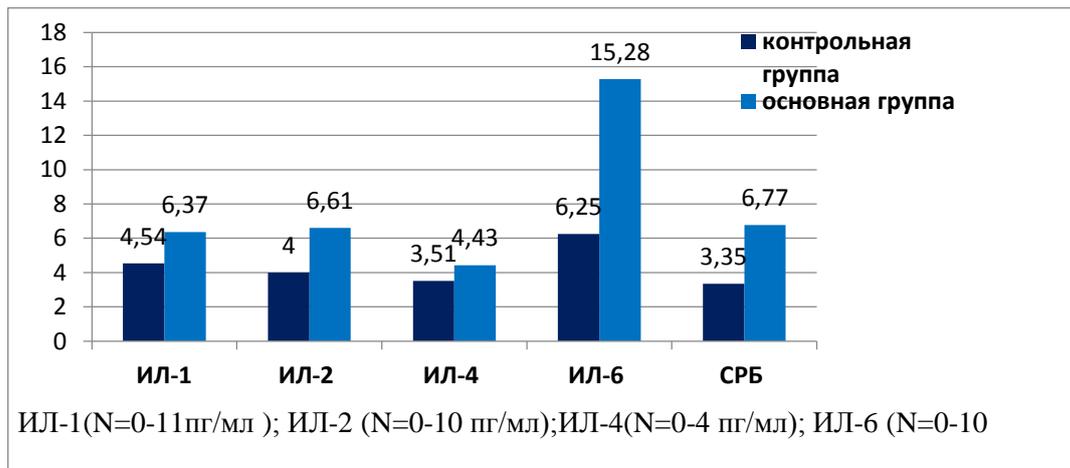
содержания изученных маркеров при атеросклерозе, ожирении, метаболическом синдроме, ишемической болезни сердца, гипертензии, деменции и др. [11,14,16,18,19]. Ведь именно эти болезни и сопровождают старость.

Имеющиеся литературные данные остаются достаточно противоречивыми, но по одному из отечественных источников были получены приближённые к нашим данным результаты. Так, в возрасте 60–74 лет у обследуемых пациентов г. Архангельска повышался уровень системного влияния цитокинов, что проявлялось увеличением удельного веса лиц с повышенными концентрациями ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 ИФНγ, ФНОα с последующим снижением частоты их регистрации у людей старше 75 лет и более значимым снижением у пациентов за 90 лет [10].



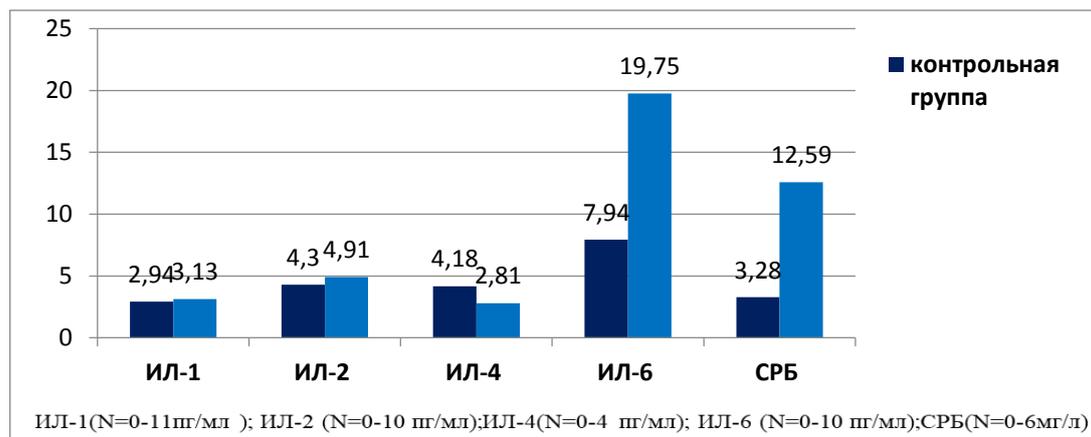
**Рис. 2.** Концентрация цитокинов и СРБ у пожилых пациентов основной и контрольной группы

При отдельном обследовании пациентов пожилого возраста, как видно из рисунка 2, было выявлено увеличение уровня всех изученных показателей кроме ИЛ-2 в основной группе по сравнению с контрольной. Концентрация ИЛ-6 и СРБ увеличивалась достоверно ( $p < 0,05$ ).



**Рис.3.** Концентрация цитокинов и СРБ у пациентов старческого возраста основной и контрольной группы

При обследовании пациентов группы старческого возраста, по всем показателям наблюдалось более высокое содержание цитокинов и СРБ в основной группе, но достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) было выявлено только в уровне ИЛ-6.



**Рис. 4.** Концентрация цитокинов и СРБ у долгожителей основной и контрольной группы

При исследовании у долгожителей обеих групп концентрации ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и СРБ была выявлена отличающаяся от других возрастных групп динамика. Как видно из рисунка 4, достоверных отличий в уровне ИЛ-1 и 2 не наблюдалось, содержание СРБ значимо повышалось, но было без достоверных отличий. Концентрация ИЛ-6, была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в основной группе, при этом уровень ИЛ-4 был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе, что наблюдалось только в группе долгожителей.

В целом, при сравнении концентрации изученных показателей среди относительно здоровых пациентов и с патологией, ожидаемо были получены достоверно более высокие

уровни провоспалительных маркеров у пациентов основной группы, что хорошо соотносится с данными литературы [1,7,6,9,15,16,18].

По всей видимости, долголетие характеризуется балансом между провоспалительными и противовоспалительными агентами, которые действуют как ключевые игроки [16]. Совершенно очевидно, что процессы старения и долголетия являются многофакторными явлениями, и генетические и эпигенетические факторы играют значимую роль. Эпигенетика связана со старением, как показано в большинстве исследований [12].

### **Заключение**

При обследовании относительно здоровых и с патологий пациентов разных возрастов, были выявлены достоверно более высокие концентрации маркеров воспаления ИЛ-1, ИЛ-6 и СРБ у нездоровых пациентов во всех возрастных группах, что в очередной раз подтверждает возможность применения вышеупомянутых показателей как прогностических.

При обследовании относительно здоровых пациентов в возрастном аспекте, было выявлено увеличение концентраций сывороточных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4) и СРБ у лиц пожилого и старческого возраста, с последующим снижением уровня их содержания в группе относительно здоровых долгожителей, за исключением ИЛ-6, признанного «цитокина геронтологов», который достоверно нарастал в группе долгожителей, но оставался в пределах референсных значений. Полученные предварительные результаты по интерлейкиновому статусу долгожителей Абхазии, видимо, являются их особенностью. Для подтверждения полученных на этом этапе данных, необходимо обследовать большее количество пациентов с привлечением генетических маркеров связанных с про и противовоспалительной активностью.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Агарков Н.М., Коломиец В.И., Корнеева С.И. и др. Информативность сывороточных цитокинов и их значение в формировании метаболического синдрома с артериальной гипертензией в пожилом возрасте // Медицинская иммунология. 2021. Том 23. № 2. С. 303-310.
2. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. «Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии» // Медицинская иммунология. 2020. Том 22. № 3. С. 419-432.
3. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Роль полиморфных вариантов генов врожденного иммунитета при долголетию и возраст-ассоциированных заболеваниях // Иммунология. 2022. Том 43. № 3. С. 333-342.
4. Артемьева О.В., Греченко В.В., Громова Т.В., Ганковская Л.В. Синдром старческой астении: неоднозначная роль воспалительного старения // Иммунология. 2022. Том 43. № 6. С. 746-756.

5. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России // Актуальные вопросы генетики и молекулярной медицины. 2013. № 9. С.15-21
6. Лутай Ю.А. Изменение интерлейкинового статуса у пожилых больных инфарктом миокарда // Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики". 2020. № 3. С. 369-377.
7. Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Звонкова А.В. и др. Системное воспаление у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп // Сибирский медицинский журнал. 2019. Том 34. № 3. С. 97–102.
8. Переверзев А.П., Романовский Р.Р., Шаталова Н.А. Остроумова, О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. Медицинский совет // 2021. №4. С. 48–58.
9. Прудникова А.Р. Оценка риска развития острого коронарного синдрома на основе исследования профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019. №1. С. 25-33.
10. Сергеева Е. В., Леванюк А. И. Иммунологическая реактивность людей пожилого и старческого возраста на Севере // Экология человека. 2017. № 1. С. 34–40.
11. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине // Медицинская иммунология. 2020. Том22. № 4. С. 609– 624
12. Balistreri C.R., Candore G., Accardi G. et al. Genetics of longevity. data from the studies on Sicilian centenarians // Immun. Ageing. 2012. Vol 9. № 8.
13. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmberg J.B. et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians // Am. J. Med. 2003. Vol 115.№ 4. P. 278–83.
14. De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity //FEBS Lett. 2005.Vol 579.№ 19. P. 2035–2039
15. Ershler W.B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists // J Am Geriatr Soc. 1993. Vol.41. № 2.P.176–181
16. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffi no et al. Inflammaging and anti-infl amming: the role of cytokines in extreme longevity // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2016. Vol 64. № 2. P.111–26.
17. Müller L., Fülöp T., Pawelec G. Immunosenescence in vertebrates and invertebrates // Immun. Ageing. 2013. Vol. 10. № 12.
18. Puzianowska-Kuznicka M., Owczarż M., Wiczerowska-Tobis K. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study // Immun.Ageing. 2016. Vol 13. № 21.
19. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines // Front. Immunol. 2018. Vol 9. № 586.

**Сведения об авторах статьи:**

**1. Амаба Сима Тариеловна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [simaamaba@mail.ru](mailto:simaamaba@mail.ru)

- 2. Викторова Татьяна Викторовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, ул. З. Валиди, д. 47 ; e-mail: [t\\_vict@mail.ru](mailto:t_vict@mail.ru)
- 3. Горухчиева Фаина Афтондиловна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [faina.goruhchieva@bk.ru](mailto:faina.goruhchieva@bk.ru)
- 4. Конджария Ирина Гергиевна** – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лабораторий иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [irinakonjaria@yandex.com](mailto:irinakonjaria@yandex.com)
- 5. Матуа Алиса Зауровна** – к.б.н., доцент, заместитель директора по научным вопросам, зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [azmatua76@mail.ru](mailto:azmatua76@mail.ru)
- 6. Смыр Сабина Джамаловна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [s.smyr97@mail.ru](mailto:s.smyr97@mail.ru)
- 7. Трапш Хаида Зурабовна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [trapsh\\_777@inbox.ru](mailto:trapsh_777@inbox.ru)
- 8. Эрдман Вера Викторовна** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ УФИЦ РАН, г. Уфа, проспект Октября, д 71, e-mail: [danivera@mail.ru](mailto:danivera@mail.ru)

**УДК 616**

Добаджян Н.В.<sup>1</sup>, Ахуба Л.О.<sup>1</sup>, Джинджолия В.Г.<sup>1</sup>, Ардзинба И.Б.<sup>2</sup>, Ашуба И.Э.<sup>3</sup>,  
Миквабия З.Я.<sup>1</sup>

**РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОГНОЗЕ  
СОСУДИСТЫХ НОЗОЛОГИЙ**

<sup>1</sup>ГНУ Институт Экспериментальной Патологии и Терапии АНА, г. Сухум, Абхазия

<sup>2</sup>ГУ МЗ РА «Республиканская больница», г. Сухум

<sup>3</sup>Филиал №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального  
учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения»

**Резюме**

В работе рассматривается прогностическая роль холестерина и макрореологических параметров в манифестации сердечно-сосудистой нозологии на примере ишемического инсульта, в основе которого лежит атеросклероз. Полученная модель с высоким уровнем чувствительности и специфичности оценивает роль холестерина, триглицеридов и вязкости плазмы в качестве ассоциированных друг с другом предикторов ишемического инсульта у больных атеросклерозом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, атеросклероз, холестерин, профиль, реология.

Dobadzhyan N.V.<sup>1</sup>, Akhuba L.O.<sup>1</sup>, Dzhindzholiya V.G.<sup>1</sup>, Ardzinba I.B.<sup>2</sup>, Ashuba I.E.<sup>3</sup>,  
Mikvabiya Z.Ya.<sup>1</sup>

**THE ROLE OF SOME DIAGNOSTIC PARAMETERS IN THE PROGNOSIS OF  
VASCULAR NOSOLOGIES**

<sup>1</sup>SSI «Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of  
Abkhazia», Sukhum, Abkhazia

<sup>2</sup>SI MH RA «Republican Hospital», Sukhum

<sup>3</sup>Branch №7 «Sukhum City Clinical Hospital» of the municipal institution of the  
administration of the city of Sukhum «Health Department»

**Abstract**

The paper examines the prognostic role of cholesterol profile and macrorheological parameters in the manifestation of cardiovascular nosology using the example of ischemic stroke based on atherosclerosis. This model assesses the role of cholesterol, triglycerides and viscosity of plasma as related predictors of ischemic stroke in patients with atherosclerosis with a high level of sensitivity and specificity.

**Key words:** ischemic stroke, atherosclerosis, cholesterol profile, rheology.

**Актуальность**

Ежегодное повышение смертельных случаев, а также эпизодов инвалидизации в результате сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, подтверждает актуальность исследований, в области изучения этих нозологий. Важно отметить, что число случаев ишемических инсультов значительно отличается в зависимости от региона проживания [1]. При этом среди всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) на долю инсультов

приходится 75-80% [2]. Основной причиной развития этого патологического процесса является атеротромбоз, с которым связано большинство сердечно-сосудистых катастроф [3].

В нашем регионе (Республика Абхазия) не проводилось исследований, связанных с атеросклерозом и развивающимся в результате него эпизодами инсульта. Исходя из всего выше перечисленного нам представлялось интересным обследование пациентов с атеросклерозом и выявлением прогностических параметров, коррелирующих с манифестацией ишемического инсульта.

### **Цель работы**

Выявить лабораторные параметры, ассоциированные с развитием ишемического инсульта у больных атеросклерозом.

### **Материалы и методы**

Нами было обследовано 45 человек с диагнозом атеросклероз. 21 из них перенесли ишемический инсульт, у других 24 в анамнезе нет эпизодов инсульта. В обследование вошли лица различных возрастных групп (пожилые – 31 человек, старческого возраста - 14). Исследование проведено на базе отделения сосудистой хирургии ГУ МЗ РА «Республиканской больницы» и отделения «неврологии» Филиала №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения». Биохимический анализ проводился на полуавтоматическом анализаторе StatFax4000, а макрогомомеологические параметры на аппарате АКР-2.

Определяли следующие лабораторные показатели: холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ); реологические параметры (вязкость крови и плазмы (ВК, ВП)). Материалом для исследования служила кровь с гепарином и сыворотка, взятые в утренние часы натощак.

Статистическая обработка проводилась с использованием StatTech v. 3.1.6. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении параметры описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному

показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

### Результаты и обсуждение

При сравнении уровня холестерина в группах с ишемическим инсультом и без ишемического инсульта не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,059$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента) (табл. 1).

**Таблица 1**

#### Уровень холестерина в двух группах

Группы	холестерин		
	M ± SD	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	4,93 ± 1,33	4,31 – 5,55	0,059
Атеросклероз + ишемический инсульт	6,00 ± 1,18	5,01 – 6,98	

В таблице 2 представлена оценка уровня триглицеридов в двух группах, показавшая статистически значимые различия ( $p = 0,005$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).

**Таблица 2**

#### Уровень триглицеридов в сравнительном аспекте

Группы	триглицериды		
	M ± SD	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	1,37 ± 0,73	1,03 – 1,71	0,005*
Атеросклероз + ишемический инсульт	2,28 ± 0,67	1,72 – 2,84	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Так же был выполнен сравнительный анализ ЛПВП и ЛПНП, показавший, что уровень ЛПВП не дал статистических отличий в группах (табл. 3), в то время как сравнение уровня ЛПНП выявило статистически значимые различия ( $p = 0,037$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента) (табл.4).

**Таблица 3**

#### Анализ показателя ЛПВП в двух группах

Группы	ЛПВП		
	M ± SD	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	1,15 ± 0,58	0,87 – 1,43	0,131
Атеросклероз + ишемический инсульт	0,81 ± 0,33	0,53 – 1,09	

**Таблица 4**

**Анализ показателя ЛПНП в двух группах**

Группы	ЛПНП		
	М ± SD	95% ДИ	р
Атеросклероз, без инсульта	3,05 ± 1,16	2,49 – 3,61	0,037*
Атеросклероз + ишемический инсульт	4,12 ± 1,16	3,15 – 5,10	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При оценке показателей макрогемореологии мы сравнивали уровень вязкости крови (ВК) и вязкости плазмы (ВП) при скорости 250 с<sup>-1</sup>. Сравнительный анализ ВК в двух группах не выявил статистически значимых отличий (табл. 5).

**Таблица 5**

**Анализ показателя ВК (250) в сравнительном аспекте**

Группы	ВК (250)		
	М ± SD	95% ДИ	р
Атеросклероз, без инсульта	5,14 ± 1,07	4,55 – 5,73	0,850
Атеросклероз + ишемический инсульт	5,01 ± 2,04	3,13 – 6,90	

При оценке ВП (250) в двух группах нам также не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,473) (используемый метод: t-критерий Стьюдента) (табл.6), но для этого параметра выявлена тенденция к более высоким показателям у пациентов с ишемическим инсультом.

**Таблица 6**

**Анализ показателя ВП (250) в сравнительном аспекте**

Группы	ВП (250)		
	М ± SD	95% ДИ	р
Атеросклероз, без инсульта	1,63 ± 0,35	1,27 – 2,00	0,473
Атеросклероз + ишемический инсульт	1,82 ± 0,48	1,23 – 2,41	

Для полноценной оценки прогностической роли исследуемых параметров была разработана прогностическая модель для определения вероятности манифестация ишемического инсульта у больных атеросклерозом. В модель включены следующие параметры: холестерин, триглицериды, ВП (250), связанные методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

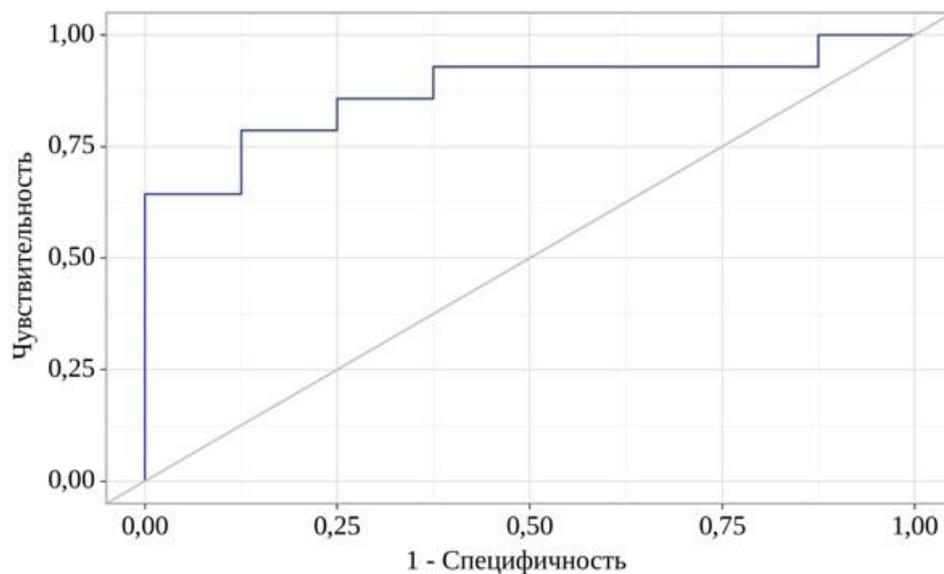
$$z = -5,123 + 1,114X_{холл} - 2,436X_{тригл} + 2,335X_{ВП(250)}$$

где  $P$  – вероятность ишемического инсульта,  $X_{хол}$  – уровень холестерина,  $X_{тригл}$  – уровень триглицеридов,  $X_{ВП(250)}$  – ВП (250).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p = 0,030$ ).

ROC – кривая, характеризующая специфичность и чувствительность полученной нами модели, представлена на рис.1. Площадь под ROC-кривой составила  $0,875 \pm 0,075$  с 95% ДИ:  $0,729 – 1,000$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,004$ ).

Пороговое значение логистической функции  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,703. Вероятность манифестации ишемического инсульта при значении логистической функции  $P$  выше данной величины или равном ей значительно возрастает. Чувствительность и специфичность данной модели составили 78,6% и 87,5%, соответственно (рис.1).



**Рис. 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности манифестации ишемического инсульта от значения логистической функции  $P$ .

### Выводы

Полученные результаты сравнительного анализа подтвердили прогностическую роль некоторых параметров (триглицеридов, ЛПНП и в некоторой степени ВП) в оценке клинической манифестации сосудистой катастрофы, в нашем случае ишемического инсульта. С использованием метода логистической регрессии по трем параметрам (холестерин, триглицериды и вязкость плазмы) получена достоверная прогностическая модель с высокой чувствительностью (78,6%) и специфичностью (87,5%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Ж. Кардиология, 2008, №2, с.17-24.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М. Медпресс-информ. 2006г, 256 с.
3. Bhatt DL et al., for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180–189.

### *Сведения об авторах статьи:*

1. **Добаджян Нвард Вардановна** - м.н.с. лаборатории «биохимических исследований крови» ГНУ «ИЭПит АНА», г.Сухум, гора Трапезия, e-mail: [dobadzhyan@mail.ru](mailto:dobadzhyan@mail.ru).
2. **Ахуба Лариса Отаровна** - к.б.н., доцент, заведующая лаборатории «биохимических исследований крови» ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, гора Трапезия, e-mail: [lara\\_ahuba@mail.ru](mailto:lara_ahuba@mail.ru).
3. **Джинджолия Валерий Гарикович** - м.н.с. лаборатории «биохимических исследований крови» ГНУ «ИЭПит АНА», г.Сухум, гора Трапезия, e-mail: [dzhindzholiya.valeriy@gmail.com](mailto:dzhindzholiya.valeriy@gmail.com).
4. **Ардзинба Илона Батувна** - к.м.н., врач-кардиолог ГУ МЗ РА «Республиканская больница», г. Сухум, e-mail: [iardzinba@mail.ru](mailto:iardzinba@mail.ru).
5. **Ашуба Ирина Энверовна** - врач высшей категории, заведующая «неврологическим отделением» Филиала №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения».
6. **Миквабия Зураб Ясонович** - д.м.н., профессор, директор ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, гора Трапезия, e-mail: [primat.ana@mail.ru](mailto:primat.ana@mail.ru).

**УДК-616.99**

Зиятдинова Ю.Д., Кадырова С.Ф.

**АНАЛИЗ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРООРГАНИЗМОВ, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ГКУЗ РБ РКБ №2**

Научный руководитель – старший преподаватель кафедры биологии А.Т. Волкова  
*Башкирский государственный медицинский университет*

**Резюме**

В статье представлен анализ видового состава микроорганизмов выделенных из мочи, мокроты, зева и носа пациентов, на базе терапевтического стационара РКБ №2, за период с марта 2022 года по февраль 2023 года. Проведено сравнение показателей в РКБ №2 и ГКБ им. В.И. Разумовского.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, возбудители инфекционных заболеваний, метод выявления

Ziyatdinova U.D., Kadyrova S. F.

**ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF ISOLATED MICROORGANISMS, PATHOGENS  
OF INFLAMMATORY INFECTIOUS DISEASES IN THERAPEUTIC PRACTICE ON  
THE EXAMPLE OF THE SPHI RB RCH №2**

Scientific supervisor - Senior Lecturer of Biology Department A.T. Volkova  
*Bashkir State Medical University*

**Abstract**

The article presents an analysis of microorganisms isolated from urine, sputum, pharynx and nose of patients, on the basis of the therapeutic hospital RKB No. 2, for the period March 2022 to February 2023. A comparison of the indicators in the RCB №2 and the V.I. Razumovsky SCH was carried out.

**Key words:** microorganisms, pathogens of infectious diseases, method of detection.

**Актуальность**

Обеспечение безопасности пациентов является стратегическим направлением в политике охраны здоровья населения страны. Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением, отличающихся высокой вирулентностью и повышенной устойчивостью к современным антимикробным препаратам и к воздействию факторов окружающей среды, штаммов микроорганизмов определяет важность данной темы. Данная тема актуальна для более эффективного лечения пациентов, с воспалительными заболеваниями органов дыхания, мочевыводящей системы [1,2,3].

**Цель работы**

Выявить наиболее доминирующие микроорганизмы у пациентов терапевтического отделения РКБ №2, и сравнить их с результатами, полученными в ГКБ им. В.И.Разумовского.

Для выполнения указанной цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить истории болезней 48 пациентов терапевтического стационара РКБ № 2.
2. Изучить видовой состав выделенных микроорганизмов.
3. Сформировать статистику выявленных микроорганизмов;
3. Провести анализ высеянных микроорганизмов;
4. Сделать выводы по аналитическим материалам;
5. Сравнить результаты анализа с показателями ГКБ им. В.И. Разумовского.

### **Материалы и методы**

Материалом исследования прослужили результаты микробиологических анализов 107 пациентов, разных возрастных категорий, мужского и женского полов, находившиеся на лечении в I терапевтическом отделении, в течении года (с марта 2022 по февраль 2023). Метод анализа материала: аналитический.

Март, 2022. В стационаре пребывало 28 больных. Было исследовано 6 пациентов. В результате, среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Neisseria perflava* – 2 случая (33,2%), и 1 случай *Escherichia coli* (16,6%), у трех пациентов – отрицательный результат (49,8%).

Апрель, 2022. В стационаре пребывало 83 больных. Было исследовано 10 пациентов. В результате, выявлен по 1 случаю(10%) *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus oralis*, у остальных 8 пациентов – отрицательный результат (80%).

Май, 2022. В стационаре пребывало 39 больных. Не было случаев проведения исследования.

Июнь, 2022. В стационаре пребывало 54 больных. Было исследовано 10 пациентов. В результате, выявлено *Streptococcus oralis* и *Streptococcus epidermidis* по 1 случаю (10%), остальные случаи – отрицательны (80%).

Июль, 2022. В стационаре пребывало 59 больных. Было исследовано 10 пациентов. В результате, преобладает *Streptococcus oralis* – 2 случая (20%), 1 случай – *Escherichia coli* (10%), остальные случаи – отрицательны (70%).

Август, 2022. В стационаре пребывало 28 больных. Было исследовано 10 пациентов. В результате, преобладает *Streptococcus oralis* и *Escherichia coli* по 2 случая (20%), и 1 случай *Neisseria perflava* (10%), остальные случаи – отрицательный результат (50%).

Сентябрь, 2022. В стационаре пребывало 25 больных. Было исследовано 8 пациентов. В результате, среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* – 4 случая (50%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (12,5%).

Октябрь, 2022. В стационаре пребывало 40 больных. Было исследовано 15 пациентов. В этом месяце преобладает случаи отрицательного результата – 9 пациентов (52,2%), среди

выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* – 3 случая (17,4%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (5,8%).

Ноябрь, 2022. В стационаре пребывало 75 больных. Было исследовано 8 пациентов. В результате, среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* по 2 случая (25%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (12,5%), у одного пациента – отрицательный результат (12,5% случаев).

Декабрь, 2022. В стационаре пребывало 17 больных. Было исследовано 11 пациентов. В этом месяце преобладает случаи отрицательного результата – 4 пациента (36,3%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* по 2 случая (18,1%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (9,1%).

Январь, 2023. В стационаре пребывало 62 больных. Было исследовано 12 пациентов. В этом месяце так же преобладает случаи отрицательного результата – 7 пациентов (49,7%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Streptococcus oralis* 3 случая (21,4%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (7,1%).

Февраль, 2023. В стационаре пребывало 68 больных. Было исследовано 11 пациентов. В результате, в этом месяце так же преобладает случаи отрицательного результата – 6 пациентов (44,4%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* и *Streptococcus oralis* по 2 случая (22,2%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (11,2%) (рис. 1).

Диаграмма.....

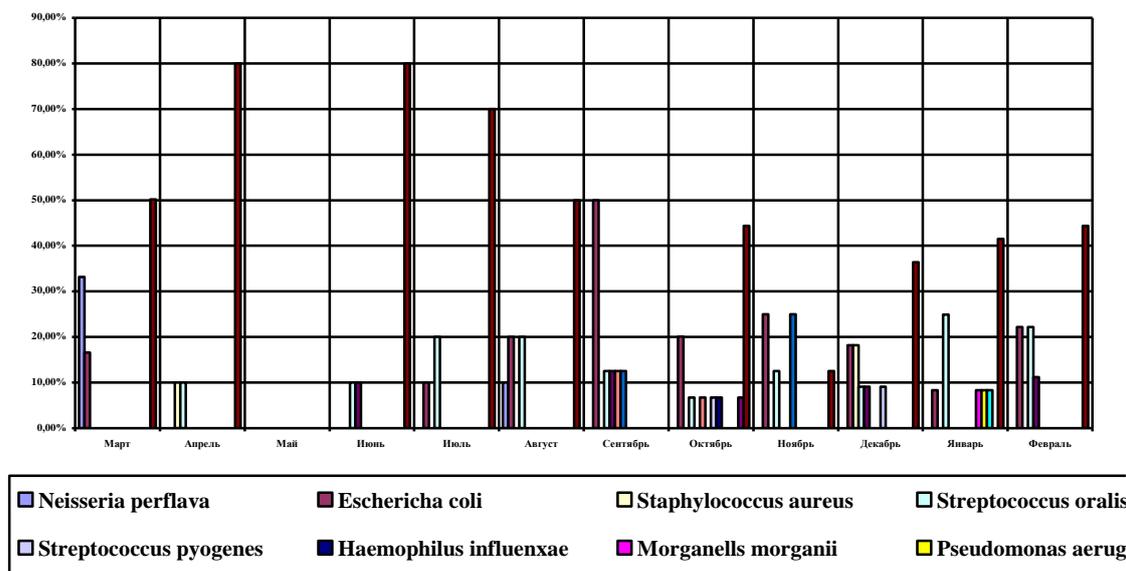


Рис. 1. результаты микробиологических анализов находившиеся на лечении

### **Результаты и обсуждение.**

Для достижения поставленной цели, в условиях терапевтического стационара РКБ №2 был проведен анализ результатов микробиологических исследований пациентов, находившиеся на стационарном лечении в I терапевтическом отделении РКБ №2, в период с март 2022 по февраль 2023. За изучаемый период в I терапевтическом отделении пролечено 578 пациентов, 107 из них было проведено микробиологические исследование мочи, мокроты, мазка из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

За изученный период частота выделения микроорганизмов больше с сентября 2022 года по февраль 2023 года. Активное выявление разных видов микроорганизмов, позволило выявить фактические значения, выделения тех или иных микроорганизмов, установить статистически значимые различия между показателями выделенных микроорганизмов терапевтического стационара РКБ №2 и ГКБ им. В.И. Разумовского.

По результатам исследований, за изучаемый период, среди бактерий, содержимого зева и полости носа, доминировал *Streptococcus oralis* – 30%, *Escherichia coli* – 20%, *Neisseria perflava* – 20%, *Staphylococcus aureus* – 10%, *Staphylococcus epidermidis* – 10%, *Streptococcus pyogenes* – 10%.

По результатам, из мокроты выделялись: *Streptococcus oralis* – 68,8%, *Streptococcus pneumoniae* – 6,3%, *Haemophilus influenzae* – 6,3%, *Streptococcus pyogenes* – 6,3%. *Neisseria perflava* – 6,3%, *Klebsiella pneumoniae* – 6,3%, *Staphylococcus aureus* – 6,3%.

Из мочи наиболее часто выделяли *Escherichia coli* – 59,3%, *Streptococcus epidermidis* – 11,1%, *Pseudomonas aeruginosa* – 3,7%, грибы рода *Candidae* – 3,7%, *Morganella morganii* – 3,7%, *Enterococcus faecalis* – 11,1%, *Klebsiella pneumoniae* – 7,4%.

В терапевтическом стационаре РКБ №2 ведущими возбудителями инфекций являются энтеробактерии, стафилококки, стрептококки и грамотрицательные микроорганизмы, обладающие факторами патогенности, резистентностью к антибиотикам.

Получены данные по количественному составу выделенных микроорганизмов. Выявлены ведущие возбудители: *Escherichia coli*, *Streptococcus oralis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*.

Установлены фактические значения, выделения тех или иных микроорганизмов в терапевтическом стационаре РКБ №2.

По результатам исследования в ГКБ им. В.И. Разумовского, за 2017 год, среди бактерий, содержимого зева и полости носа, доминировали *St. aureus* 37,1%, *Str. haemolyticus* – 4,1%, *E. coli* – 8,2%, грибы рода *Candidae* – 10,3%, *Str. epidermidis* 19,6%, *Str. viridans* –

6,2%, *Ent. faecium* – 5,8%. *Str. pneumonia* – 4,1%, *Ent. aeruginosae*, *Kl. pneumoniae* в количестве 1% [1].

Из мокроты выделялись *Str. pneumoniae* – 35,8%, *Candidae* – 38%. *Ent. aeruginosae* – 3,1%, *Str. viridaus* – 2,6%, *Ent. faecium* – 1,3%, *Kl. pneumoniae* – 1%, *Citr. freuni* – 0,5%, *Ent. faecae* 0,3%, а также *Pr. mirabilis* – 0,3%, *Acin. baumannii* – 0,3% [1].

Из мочи наиболее часто выделяли *E. coli* – 32%, *Str. epidermidis* – 18,7%. Грибы рода *Candidae* – 4%, *St. aureus* (5,3%), *Ps. aeruginosae* (2,7%), *Ent. faecalis* (9,3%), *Ent. aeruginosae* (8%), *Kl. pneumoniae* (2,7%), *Citr. freuni* (1,3%), *Ent. aeruginosae* (8%), *Pr. mirabilis* (4%), *Acin. baumannii* (1,3%), *Pr. vulgaris* (1,3%) [1].

По результатам проведенной работы, в терапевтическом стационаре РКБ №2 и ГКБ им. В.И. Разумовского разнообразие выделенных микроорганизмов схожа, и по доминированию тех или иных микроорганизмов очень похожа, среди бактерий, содержимого зева и полости носа, доминировал *St. aureus* в обоих случаях, далее *Str. haemolyticus*, *E. coli*, *St. epidermidis*.

По результатам выделения из мокроты, ведущую роль имеет *St. pneumoniae* 16,6%.

Из мочи наиболее часто выделяли *E. coli* 56,5%, *Str. epidermidis* 8,7%, *Ps. aeruginosa* – 4,3%, грибы рода *Candidae* – 4,3%, *M. morgani* – 4,3%, *Ent. faecalis* – 8,7%, *Kl. pneumoniae* – 8,7%, *Citrobacter farmer* – 4,3% [1,3,5].

### **Выводы**

1. Наиболее часто встречающимся микроорганизмом является – *Escherichia coli*, *Streptococcus oralis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*.
2. Высокая частота выделения микроорганизмов отмечается в осеннее-зимний период.
3. Показатели выделенных микроорганизмов РКБ №2 и ГКБ им. В.И. Разумовского близки по значениям.
4. После проведения бактериологического посева биоматериалов, выявляются и идентифицируются микроорганизмы, находящиеся в моче, в мокроте, определяется их концентрация. Если рост микроорганизмов отсутствует, то результат отрицательный, если рост есть, то результат считается положительным, и в дальнейшем определяется чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. При результате  $10^4$  КОЕ/мл и выше, назначается антибактериальная терапия.
5. Недостатком анализа на микрофлору и чувствительность к антибиотикам является длительность получения результатов, до 10 дней.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <https://medconfer.com/node/19088> – Аристанова Л.С., Булудова М.В., Шувалов С.Д., Ахмедов В.К. оглы., Ахмедов И.К. оглы., Котранова М.В. «Бактериологический мониторинг на примере работы бактериологической лаборатории».
2. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л.Б. Борисов. – 5-е изд., испр. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. – 792 с.: ил.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В2-х т. Том 2: учеб. по дисциплине «Микробиология, вирусология и иммунология» для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечебное дело», 060103.65 «Педиатрия», 060104.65 «Медико-профилактич. дело»/Под редакцией В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 480 с.: ил.
4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под редакцией А.А. Воробьева, А.С. Быкова – Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236с.: ил.
5. Медицинская микробиология (частный курс): Учебное пособие/ Е.П. Красноженов, М.Р. Карпова, И.Н. Ильинских и др.; Под редакцией Е.П. Красноженова, М.Р. Карповой, Ю.Н. Одинцова. – Томск, 2010. – 387 с.

### *Сведения об авторах статьи:*

1. **Зиятдинова Юлия Дамировна** – студентка 1 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: ziyatdinova\_uylia@mail.ru
2. **Кадырова Светлана Фаритовна** – врач-терапевт, высшей категории, Республиканской клинической больницы №2, г. Уфа, ул. Пушкина, 99.

УДК 378

Исхакова Г.М., Викторова Т.В., Гуламанова Г.А.

## ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ОБРАЗОВАНИЯ ПУТЕМ ФОРМИРОВАНИЯ МОТИВАЦИИ

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

### Резюме

Мотивация учебно-профессиональной деятельности является фактором, задающим качество профессиональной подготовки будущего специалиста. Особый интерес представляют студенты медицинского вуза как будущие специалисты одной из наиболее сложных и ответственных профессий – профессии врача.

**Ключевые слова:** медицинская генетика, высшее образование, анкетирование, студенты.

Iskhakova G.M., Viktorova T.V., Gulamanova G.A.

## IMPROVING THE QUALITY OF EDUCATION BY FORMING MOTIVATION

*Bashkir State Medical University, Ufa*

### Summary

Motivation of educational and professional activity is a factor that determines the quality of professional training of a future specialist. Of particular interest are students of a medical university as future specialists in one of the most complex and responsible professions - the profession of a doctor.

**Key words:** medical genetics, higher education, questioning, students.

### Актуальность

Важной составляющей системы образования является формирование мотивации обучающихся для получения академических знаний. В современных реалиях актуальность проблемы исследования мотивации учебно-познавательной деятельности студентов определяется задачами выявления специфики структуры мотивационной сферы, способствующей успешному освоению профессии. В медицинских ВУЗах все возрастающая роль генетики предъявляет повышенные требования к ее преподаванию с использованием новых педагогических методик [2, 3]. Назрела необходимость существенного повышения уровня генетического образования врачей, преподавателей, студентов медицинских ВУЗов. Очевидно, сдвиг в генетическом мышлении врача может произойти только в том случае, если в учебные программы каждой профильной медицинской кафедры будут введены сведения, касающиеся молекулярной этиологии и патогенеза наследственных и многофакторных заболеваний, соответствующих тематике этих кафедр. Научные и технологические достижения последних десятилетий ставят новые задачи перед органами здравоохранения в области диагностики, лечения и профилактики наследственных и многофакторных заболеваний. Сегодня востребованность врачей в области медицинской и

лабораторной генетики крайне высока. В «Федеральной научно-технической программе развития генетических технологий на 2019-2027 годы» ставится задача подготовки не менее 3 тысяч человек, прошедших обучение по разработанным в рамках Программы образовательным программам [1]. В настоящее время подготовка медицинского специалиста в области генетики осуществляется только по направлениям последиplomного образования, а именно по программам ординатуры «Генетика» или «Лабораторная генетика». Планка современных требований к уровню и качеству оказания медицинской помощи возрастает на несколько порядков, параллельно растут и требования к уровню и качеству образования медицинских работников [4].

### **Материалы и методы**

Для оценки понимания обучающимися роли генетики в медицинской практике и изучения их приоритетов в выборе послевузовского образования и последующей профессиональной деятельности было проведено анкетирование студентов 1 курса лечебного и педиатрического факультетов медицинского университета.

### **Результаты и выводы**

По результатам опроса было выявлено, что большая часть опрошенных студентов (60%) проявляет интерес к нескольким областям медицины. Также большинство студентов планирует поступать в ординатуру, несмотря на достаточно сложные условия приема. Только 3,1% студентов из группы рассматривает вариант работы врачом общей практики после окончания ВУЗа. Отсутствие желания заниматься клинической практикой после окончания университета высказали 9,0% студентов. При этом 40% студентов планируют по окончании ВУЗа трудиться в научной сфере. Также после окончания медицинского университета большая часть опрошиваемых (57%) планируют жить и работать в Уфе. Остальные опрошенные планируют работать в других городах и районах республики, а также других регионах РФ либо в зарубежных странах. Респонденты в подавляющем большинстве считают полезными приобретенные знания в области наследственных заболеваний для личной жизни (74%). Число опрошенных, считающих, что дети с наследственной патологией чаще рождаются в группах с асоциальным поведением, оказалось менее половины (43%). Среди опрошенных студентов, доля уверенных, в том, что с ними никогда не может случиться отрицательная генетическая ситуация составила 15%. Это хорошие показатели, так как предполагают более ответственное отношение к скринирующим программам, позволяющим выявлять наследственные и врожденные заболевания. Студентам было предложено оценить, насколько полно они осведомлены о

проводимой медико-генетической помощи в республике. При этом отмечена слабая степень информированности (чуть менее половины опрошенных дали отрицательный ответ), что, вероятно, отражает теоретическую направленность обучения в целом, а не практическую ориентированность.

В ходе проведенного исследования выявлена заинтересованность обучающимися данной областью медицинских наук. Определенный недостаток знаний в области современных направлений развития медико-генетических технологий может быть частично восполнен путём увеличения часов лекций, семинаров по данной тематике.

Эффективность обучения студентов первого курса в значительной степени зависит от базового уровня знаний, полученных в школе. Качественно повысить уровень довузовской подготовки будущих студентов позволила организация в университете, помимо подготовительных курсов, специальных медицинских классов, где читают лекции ведущие преподаватели университета, а вопросам общей и медицинской генетики уделяется особое внимание. На кафедре биологии большое внимание уделяется научной работе студентов. Ежегодно на научных конференциях представляются лучшие студенческие работы по самым актуальным направлениям генетики.

Таким образом, медицинская генетика, преподаваемая в вузах, должна стать тем мостом, который бы обеспечил эффективный трансфер современных знаний и научно-технических достижений в клиническую практику будущих врачей различных специальностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический вестник № 14 (757) о деятельности медико-генетических консультаций и центров в субъектах Российской Федерации Материалы заседания Совета по региональному здравоохранению при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации (Совет Федерации, 25 сентября 2020 года).
2. Казначеева С.Н., Быстрова Н.В., Уракова Е.А., Шарыгина Е.Н. Профориентационная деятельность вуза в условиях модернизации системы образования // Карельский научный журнал. 2019 Т.8 №2 (27). С.31-34.
3. Ткаченко П.В., Черней С.В., Ковалева Е.А. Погружение в атмосферу профессии: из опыта профориентационной работы медицинского вуза // Высшее образование в России. 2020. Т. 29. № 1. С. 125-134. DOI: <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-1-125-13>.
4. Фомина А.В., Есимханова А. Медико-социальные аспекты формирования профессиональной мотивации студентов в процессе обучения в медицинском вузе (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 59–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67.

***Сведения об авторах статьи:***

1. **Исхакова Гульназ Минулловна** - к.м.н., доцент кафедры биологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450000, г.Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: [Iskhakova\\_gm@mail.ru](mailto:Iskhakova_gm@mail.ru)
2. **Викторова Татьяна Викторовна** - д.м.н., зав. кафедры биологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450000, г.Уфа, ул. Ленина, 3.
3. **Гуламанова Гюзель Ахтяметдиновна** - к.б.н., доцент кафедры биологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450000, г.Уфа, ул. Ленина, 3.

**УДК 612**

Каландия Т.З., Гамгия Л.В., Шервашидзе Н.В., Ахуба Л.О.,  
Добаджян Н.В., Джинджолия В.Г., Миквабия З.Я.

**ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У  
ЖИТЕЛЕЙ АБХАЗИИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

*ГНУ Институт Экспериментальной Патологии и Терапии АНА,  
г. Сухум, Абхазия*

**Резюме**

В настоящее время во многих странах мира растет число пожилых людей. Это объясняется улучшением условий жизни, доступностью и качеством медицинской помощи. В связи с этим возникает необходимость изучения параметров физиологических систем организма в возрастном аспекте. В Абхазии, известной своими долгожителями в разное время проводились подобные исследования. В настоящее время в рамках комплексного научного исследования ГНУ ИЭПиТ эта работа продолжается. В данной статье представлено исследование ряда гематологических параметров в группе старческого возраста и долгожителей в сравнении с группой молодого возраста.

**Ключевые слова:** гематология, эритроциты, гемоглобин, индексы эритроцитов, долгожители.

Kalandiya T.Z., Gamgiya L.V., Shervashidze N.V., Akhuba L.O.,  
Dobadzhyan N.V., Dzhindzholiya V.G., Mikvabiya Z.Ya.

**ASSESSMENT OF SOME PERIPHERAL BLOOD INDICATORS IN RESIDENTS  
OF ABKHAZIA IN THE AGE ASPECT**

*SSI «Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of  
Abkhazia», Sukhum, Abkhazia*

**Abstract**

Currently, the number of elderly people is growing in many countries of the world. This is due to the improvement of living conditions, accessibility and quality of medical care. In this regard, there is a need to study the parameters of the physiological systems of the body in the age aspect. Similar studies have been conducted at various times in Abkhazia, known for its long-livers. Currently, this work continues within the framework of a comprehensive scientific study of the SSI IEPТ. This article presents a study of a number of hematological parameters in the group of senile age and centenarians in comparison with the group of young age.

**Key words:** hematology, erythrocytes, hemoglobin, erythrocyte indices, centenarians.

**Актуальность**

Известно, что в эритроцитах у пожилых людей и стариков возникают изменения, касающиеся не только структурных, но и их функциональных и метаболических свойств.[1, 2]. Доказано, что красные кровяные клетки вовлечены во многие патологические процессы. Они могут претерпевать структурные и функциональные изменения не только при гематологических заболеваниях. Дестабилизацию молекулярной организации мембраны, нарушения липидно-белковых взаимодействий, модификацию цитоскелета, а также нарушение транспорта ионов через мембрану эритроцитов находят при злокачественных новообразованиях, заболеваниях сердечнососудистой системы, подагре, психических расстройствах, инфекционной патологии, различных интоксикациях, что сопровождается появлением видоизмененных или патологических форм эритроцитов. Классификация или диагностирование того или иного заболевания по морфологическому состоянию или

процентному содержанию эритроцитов той или иной формы представляет собой важную прикладную научную проблему [3].

У больных пожилого возраста обнаружена большая выраженность количественных изменений в морфофункциональных и молекулярных характеристиках эритроцитов [1, 3].

Что касается пониженного эритропоза у стариков, то одно из объяснений - формирующийся в их организме дефицит железа, связанный с пониженным его использованием вновь образующимися эритроцитами [2].

**Цель работы**

Целью данного исследования является анализ некоторых показателей периферической крови в сравнительно-возрастном аспекте.

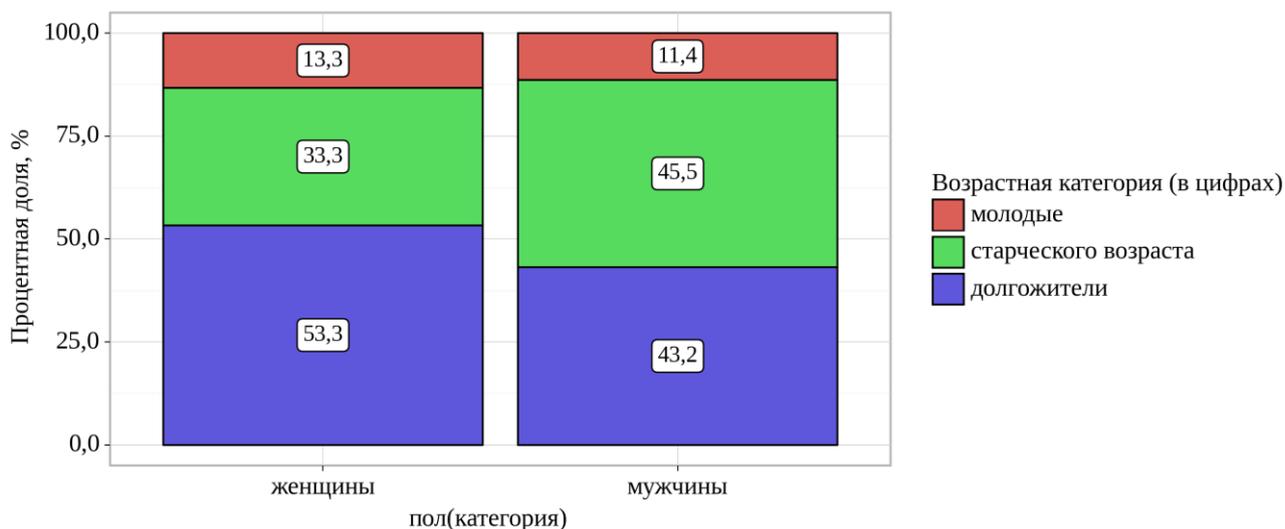
**Материалы и методы**

Нами представлены данные обследования 44 мужчин и 90 женщин, разделенных, согласно классификации ВОЗ, на три возрастные группы: молодого, старческого возраста и долгожители (табл.1, рис.1). В анализ были включены показатели «красной» крови: гемоглобин, эритроциты, индексы эритроцитов, тромбоциты, а также СОЭ, концентрация железа и общего белка сыворотки крови. Следует отметить, что эритроцитарные индексы характеризуют сами клетки, а не их количество, вследствие чего являются параметрами, характеризующими состояние эритроцитов.

**Таблица 1**

**Распределение обследованных по полу и возрасту**

Пол	Возрастная категория		
	молодые	старческого возраста	долгожители
женщины	12	30	48
мужчины	5	20	19



**Рис. 1.** Распределение обследованных по полу и возрасту

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или

критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

### Результаты и обсуждение

При анализе количества эритроцитов у женщин в зависимости от возраста мы получили следующие данные (табл.2).

Таблица 2

Изменение количества эритроцитов в зависимости от возраста (женщины)

Показатель	Категории	эритроциты (млн/мм <sup>3</sup> )			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	4,50	3,98 – 4,85	12	0,115
	старческого возраста	4,20	3,82 – 4,50	30	
	долгожители	4,10	3,70 – 4,43	48	

При оценке количества эритроцитов в зависимости от возраста, нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,115) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

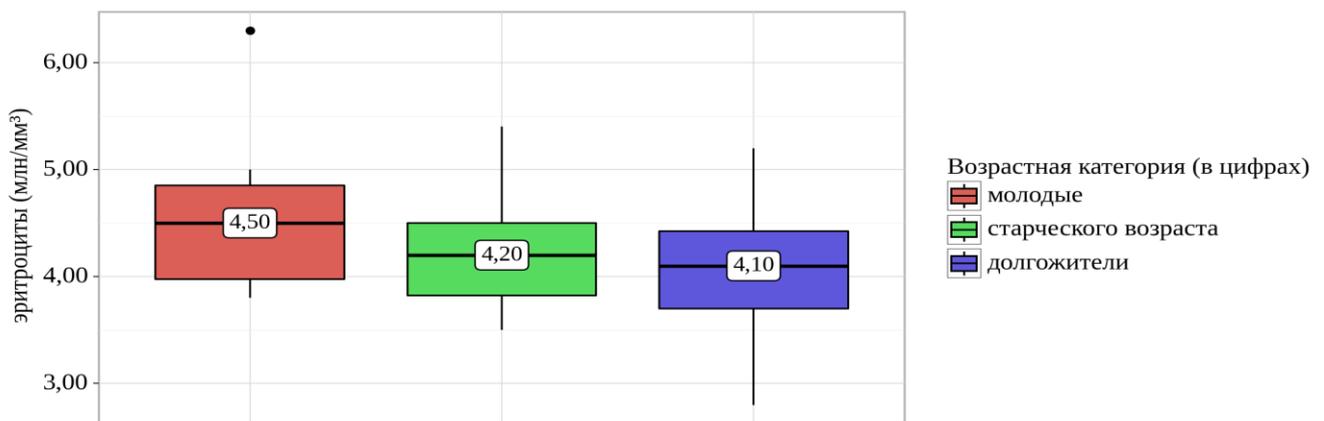


Рис. 2. Изменение количества эритроцитов в зависимости от возраста (женщины)

На данном рисунке (рис 2) прослеживается небольшое снижение медианы эритроцитов, однако и разброс показателей в старших возрастных группах значительно больше.

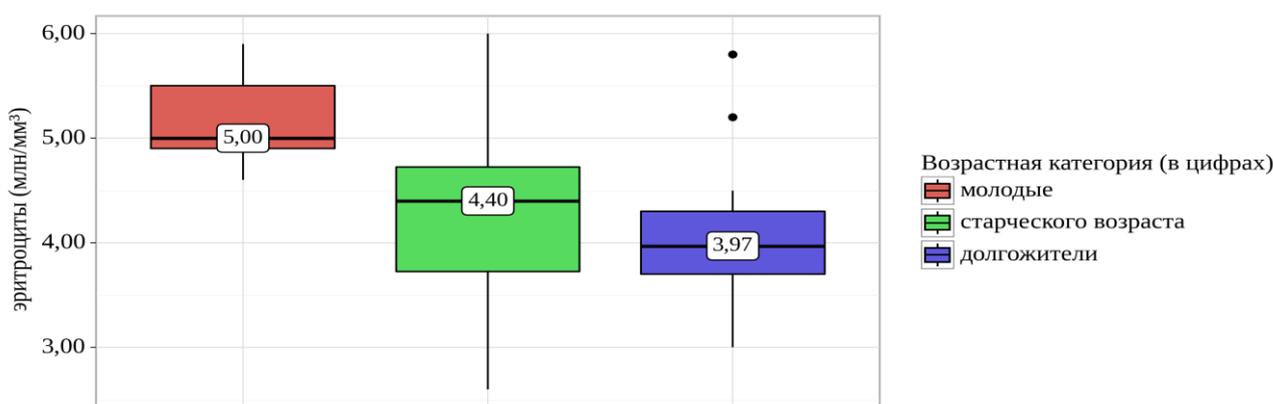
Что касается мужчин, то в результате анализа количества эритроцитов в зависимости от возраста, были выявлены статистически значимые различия (p = 0,012) между группами старшего возраста и молодыми (табл.3, рис.3).

**Таблица 3**

**Изменение количества эритроцитов в зависимости от возраста, мужчины**

Показатель	Категории	эритроциты (млн/мм <sup>3</sup> )			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	5,00	4,90 – 5,50	5	0,012*
	старческого возраста	4,40	3,72 – 4,72	20	
	долгожители	3,97	3,70 – 4,30	19	Рдолгожители – молодые = 0,009

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)



**Рис. 3.** Изменение количества эритроцитов в зависимости от возраста, мужчины

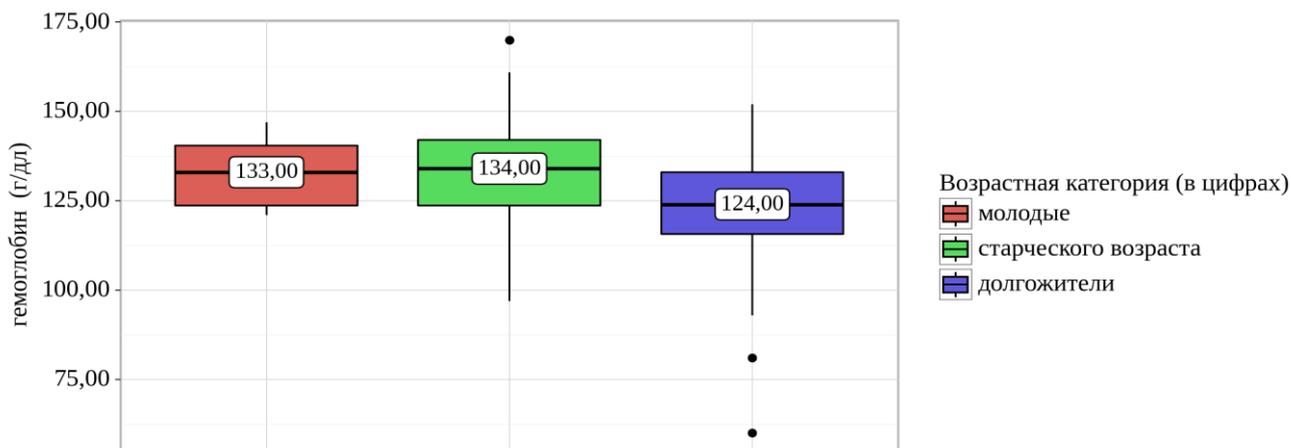
Также была проанализирована концентрация гемоглобина. (таб 4). При этом мы получили статистически значимую разницу между группой долгожительниц и группой женщин старческого возраста (p = 0,013) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом, как видно из рисунка 3, статистически значимых различий между группами молодых и старческого возраста нет (рис. 4).

**Таблица 4**

**Концентрация гемоглобина в разных возрастных группах, женщины**

Показатель	Категории	гемоглобин (г/дл)			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	133,00	123,75 – 140,50	12	0,013*
	старческого возраста	134,00	123,75 – 142,00	30	
	долгожители	124,00	115,75 – 133,00	48	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)



**Рис. 4.** Концентрация гемоглобина в разных возрастных группах, женщины

При оценке гемоглобина у мужчин в разных возрастных группах статистически значимых различий установить не удалось ( $p = 0,062$ ) (используемый метод: *F–критерий Фишера*) (табл. 5).

**Таблица 5**

**Концентрация гемоглобина в разных возрастных группах, мужчины**

Показатель	Категории	гемоглобин (г/дл)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	156,00 ± 12,27	140,77 – 171,23	5	0,062
	старческого возраста	141,95 ± 25,12	130,19 – 153,71	20	
	долгожители	131,32 ± 18,59	122,36 – 140,28	19	

Что касается гематокрита, то и у женщин (табл.6) и у мужчин (табл.7) установлены существенные различия ( $p=0,043$  и  $p=0,017$  соответственно) между группой долгожителей и молодыми (используемый метод: *Критерий Краскела–Уоллиса*).

**Таблица 6**

**Гематокрит в разных возрастных группах, женщины**

Показатель	Категории	Гематокрит, %			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	38,00	35,00 – 41,00	12	0,043* p <sub>долгожители – молодые</sub> = 0,049
	старческого возраста	36,00	32,50 – 37,50	11	
	долгожители	35,00	33,00 – 38,00	27	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Таблица 7**

**Гематокрит в разных возрастных группах, мужчины**

Показатель	Категории	Гематокрит, %			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	46,50	43,50 – 49,00	4	0,017* Р <sub>долгожители – молодые</sub> = 0,016
	старческого возраста	34,50	33,25 – 35,75	2	
	долгожители	36,00	32,00 – 37,00	11	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

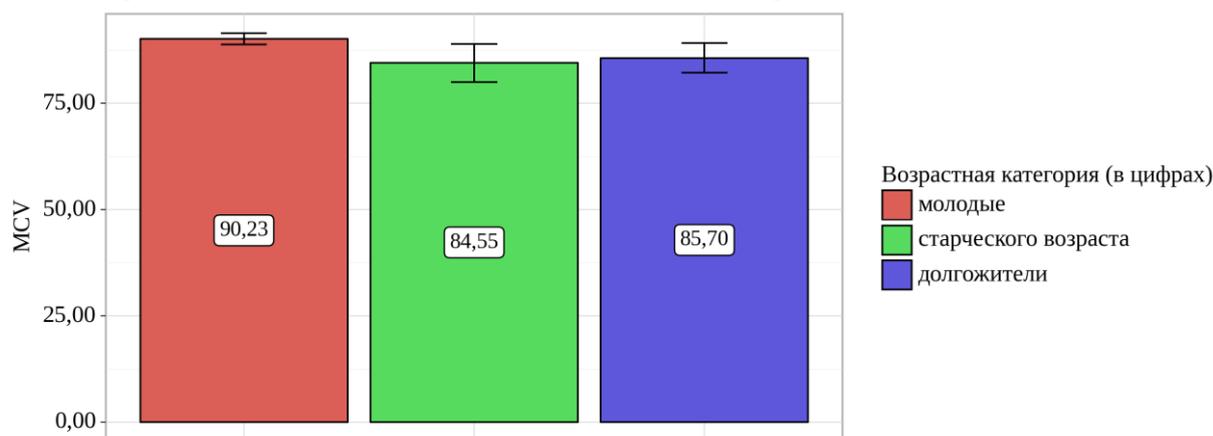
Исходя из полученных данных при оценке MCV (среднего объема эритроцитов), нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,007) между группой молодого возраста и обеими старшими возрастными группами женщин (табл.8). (используемый метод: F-критерий Уэлча). У мужчин же подобных различий нет (табл.9)

**Таблица 8**

**Средний объем эритроцитов в исследованных группах, женщины**

Показатель	Категории	MCV, фл			р
		M ± SD	95% ДИ	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	90,23 ± 2,09	88,90 – 91,55	12	0,007* Р <sub>молодые – старческого возраста</sub> = 0,048 Р <sub>молодые – долгожители</sub> = 0,047
	старческого возраста	84,55 ± 6,68	80,06 – 89,04	11	
	долгожители	85,70 ± 8,90	82,18 – 89,22	27	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)



**Рис. 5.** Средний объем эритроцитов в исследованных группах, женщины

**Таблица 9**

**Средний объем эритроцитов в исследованных группах, мужчины**

Показатель	Категории	MCV, фл			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	89,50	87,25 – 90,12	4	0,692
	старческого возраста	90,50	88,75 – 92,25	2	
	долгожители	91,00	85,50 – 96,00	11	

Что касается МСН и МСНС, отражающих среднее содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, то эти индексы не показали значимых различий в исследованных группах обоих полов. При этом следует отметить, что показатели находились в пределах нормативных значений.

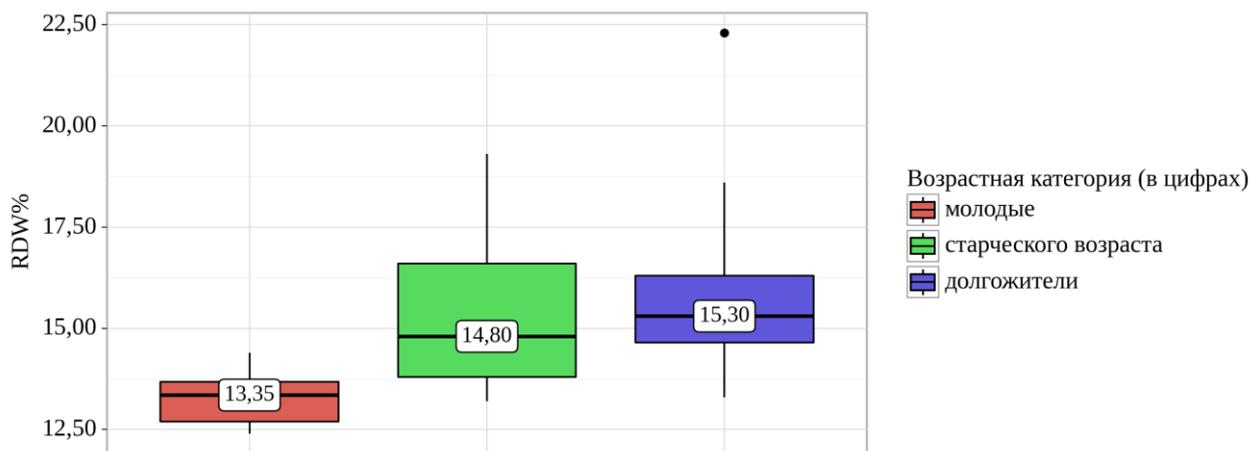
В соответствии с представленной таблицей (табл.10) при сравнении распределения эритроцитов по объему (в %) нами были установлены статистически значимые различия между молодой и старшими возрастными группами женщин ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом отмечена тенденция к увеличению данного показателя, который в целом соответствует анизоцитозу (рис.6).

**Таблица 10**

**Распределение эритроцитов по объему, женщины**

Показатель	Категории	RDW%			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	13,35	12,70 – 13,67	10	<0,001*
	старческого возраста	14,80	13,80 – 16,60	11	
	долгожители	15,30	14,65 – 16,30	27	R <sub>старческого возраста – молодые</sub> = 0,006 R <sub>долгожители – молодые</sub> < 0,001

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )



**Рис. 6.** Распределение эритроцитов по объему, женщины

У мужчин статистически значимые различия ( $p = 0,021$ ) в распределении по объему выявлены только между группой долгожителей и молодых людей, также с тенденцией к увеличению показателя (табл.11).

**Таблица 11**

**Распределение эритроцитов по объему, мужчины**

Показатель	Категории	RDW%			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	13,10	12,88 – 13,35	4	0,021*
	старческого возраста	14,80	14,45 – 15,15	2	
	долгожители	15,30	14,05 – 15,80	11	R <sub>долгожители – молодые</sub> = 0,018

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сопоставлении скорости оседания эритроцитов в исследованных группах женщин, были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ) также между молодыми и

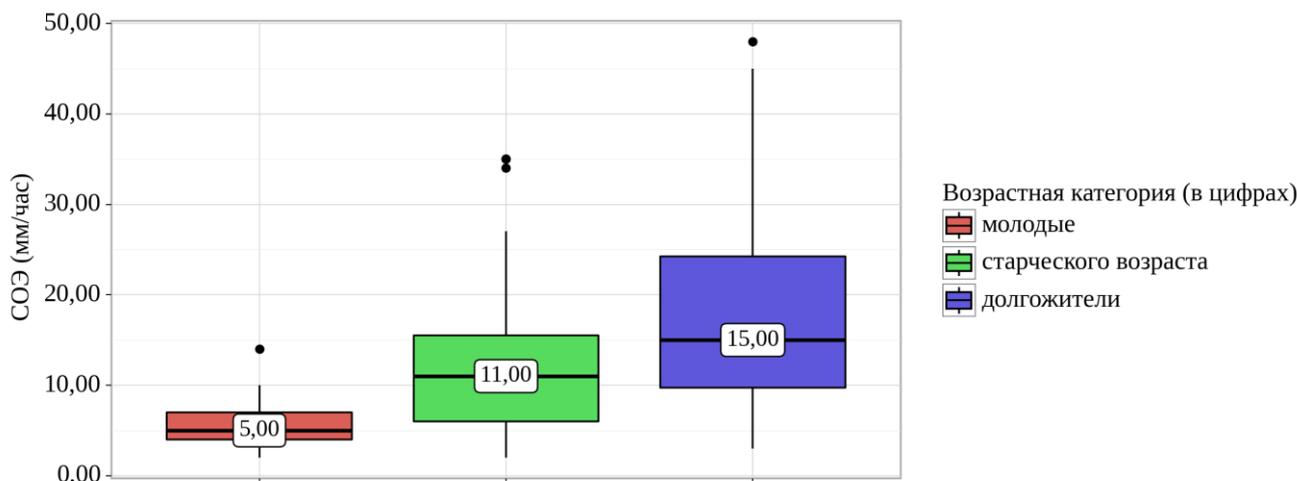
группами старческого возраста и долгожителями (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*). (табл.12) Причем группа долгожительниц показала значительный разброс в показателях. У мужчин подобной разницы не выявлено, несмотря на то, что старшие возрастные группы также дают широкий разброс показателей (табл.12).

**Таблица 12**

**Скорость оседания эритроцитов в разных возрастных группах, женщины**

Показатель	Категории	СОЭ (мм/час)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	5,00	4,00 – 7,00	12	<0,001* Pстарческого возраста – молодые = 0,014 Pдолгожители – молодые < 0,001
	старческого возраста	11,00	6,00 – 15,50	27	
	долгожители	15,00	9,75 – 24,25	44	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)



**Рис. 7.** Скорость оседания эритроцитов в разных возрастных группах, женщины

**Таблица 13**

**Скорость оседания эритроцитов в разных возрастных группах, мужчины**

Показатель	Категории	СОЭ (мм/час)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	4,00	3,00 – 5,00	5	0,054
	старческого возраста	7,00	4,25 – 10,75	18	
	долгожители	10,00	5,00 – 16,00	17	

При сопоставлении концентрации общего белка в исследованных возрастных группах женщин были выявлены существенные различия (p = 0,046) между старшими возрастными группами и молодыми женщинами с тенденцией к снижению данного показателя с возрастом (табл.13) (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*). В исследованных группах мужчин такой картины не наблюдается (табл.14) (*используемый метод: F–критерий Фишера*).

**Таблица 13**

**Концентрация общего белка в исследованных группах, женщины**

Показатель	Категории	Общий белок (г/л)			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	75,00	74,00 – 84,00	5	0,046* Рстарческого возраста – молодые = 0,048 Рдолгожители – молодые = 0,048
	старческого возраста	66,80	62,60 – 71,97	22	
	долгожители	68,00	63,40 – 72,35	39	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

**Таблица 14**

**Концентрация общего белка в исследованных группах, мужчины**

Показатель	Категории	Общий белок (г/л)			р
		M ± SD	95% ДИ	n	
Возрастная категория (в цифрах)	молодые	68,53 ± 4,72	56,81 – 80,25	3	0,384
	старческого возраста	69,85 ± 7,37	65,60 – 74,10	14	
	долгожители	66,49 ± 5,37	63,38 – 69,59	14	

Концентрация сывороточного железа была исследована в старших возрастных группах женщин (табл.15). При сопоставлении данного показателя нам не удалось выявить значимых различий между ними (p = 0,927) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

**Таблица 15**

**Содержание железа в старших возрастных группах, женщины**

Показатель	Категории	Железо, мкмоль/л			р
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Возрастная категория (в цифрах)	старческого возраста	12,45	10,47 – 14,42	2	0,927
	долгожители	14,65	8,53 – 16,65	12	

У мужчин концентрация железа была исследована только в группе долгожителей, показатели оставались в пределах нормальных колебаний (табл. 16)

**Таблица 16**

**Содержание железа в старших возрастных группах, мужчины**

Показатель	Категории	Железо, мкмоль/л			р
		M ± SD	95% ДИ	n	
Возрастная категория (в цифрах)	долгожители	17,30 ± 5,11	9,18 – 25,42	4	–

**Выводы**

1. При исследовании количества эритроцитов мы не обнаружили статистически значимых различий в обследованных группах женщин, хотя наблюдалась некоторая тенденция к

снижению числа этих клеток с возрастом. У мужчин же снижение количества эритроцитов в старших возрастных группах было статистически достоверным. Возможно, подобные изменения связаны с возрастным снижением мышечной массы и меньшей потребностью мышечной ткани в кислороде.

2. В отличие от эритроцитов, концентрация гемоглобина была достоверно ниже в группе долгожителей в сравнении с группой молодых и старческого возраста. При этом полученные значения оставались в пределах референсных значений. У мужчин, напротив, подобной разницы между обследованными группами нет.

3. Средний объем эритроцитов (MCV) у женщин достоверно снижается с возрастом, оставаясь относительно стабильным у мужчин.

4. Что касается гематокрита, отражающего объем крови, занятый эритроцитами, то мы получили статистически достоверное снижение в группе долгожителей по сравнению с молодыми и у мужчин, и у женщин. При этом снижение Hct у мужчин выражено больше. У женщин это может быть связано с наблюдаемым уменьшением среднего объема эритроцитов, а у мужчин – с обнаруженным снижением количества эритроцитов.

5. Среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците не показали значимых различий в исследованных группах обоих полов. При этом следует отметить, что показатели находились в пределах нормативных значений.

6. Распределение эритроцитов по объему показало статистически значимые различия между молодой и старшими возрастными группами женщин с тенденцией к увеличению данного показателя. У мужчин подобная картина наблюдается в группе старше 90 лет. Это отражает степень вариабельности объема эритроцитов и неоднородность их размеров, что соответствует анизоцитозу. Следует отметить, что обе гендерные группы показали очень близкие значения и практически идентичные медианы.

7. При сопоставлении скорости оседания эритроцитов в исследованных группах женщин, были установлены существенные различия между молодыми и группами старческого возраста и долгожителями – СОЭ увеличивалось с возрастом. Хотя показатель СОЭ реагирует на множество физиологических и патологических факторов, он зависит от количественного соотношения белков плазмы крови. Наблюдаемое увеличение коррелирует с достоверным снижением концентрации общего белка в этих возрастных группах. В обследованных группах мужчин подобных изменений мы не наблюдали ни в показателях СОЭ (хотя прослеживалась тенденция к увеличению с возрастом), ни в концентрации общего белка.

8. Что касается уровня содержания железа, то значимых различий между старшими возрастными группами женщин не обнаружено, концентрация его остается в пределах референсных значений (как и у мужчин-долгожителей). Окончательные выводы об изменении уровня сывороточного железа с возрастом можно будет сделать после накопления большего числа данных.

9. Обнаруженные изменения позволяют подтвердить предположения об относительной стабильности системы кроветворения (в отсутствие хронических заболеваний, влияющих на гемопоэз) у лиц старческого возраста и долгожителей Абхазии. Наблюдаемые некоторые адаптационные изменения видимо, направлены на поддержание гомеостаза организма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Каландия Т.З. Периферическое звено гемопоэза и некоторые биохимические показатели у лиц различных возрастных групп, проживающих в Абхазии : автореф...дис. кан. биол. наук. – М.: 2026. – 28 с.
2. Нормальная физиология. Под ред. Акад. РАМН Б.И. Ткаченко, Москва, ГЕОТАР-Медиа, 2014, 587с.
3. Прощаев К.И., Павлова Т.В., Позднякова Н.М., Кветная Т.В., Ильницкий А.Н., Башук В.В. Морфофункциональные и цитохимические характеристики эритроцитов при старческой астении. Молекулярная медицина, 2014; (5): -<https://doi.org/>.

### *Сведения об авторах статьи:*

1. **Каландия Теона Зурабовна** – к.б.н., доцент, зав.лаб. экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия, e-mail: tea\_78@mail.ru.
2. **Гамгия Лана Валерьевна** – мл.науч.сотр. лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия.
3. **Шервашидзе Нана Вальтеровна** - ст. лаборант лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия.
4. **Ахуба Лариса Отаровна** – к.б.н., доцент, зав.лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия, e-mail: lara\_ahuba@mail.ru.
5. **Добаджян Нвард Вардановна** - мл.науч.сотр. лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия.
6. **Джинджолия Валерий Гаррикович** – мл.науч.сотр. лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия.
7. **Миквабия Зураб Ясонович** – д.м.н., профессор, директор ГНУ ИЭПИТ АНА, г.Сухум, Абхазия.

УДК 576.316.24

Кашапов Р.Р.

## ТЕЛОМЕРЫ И ИХ УЧАСТИЕ В ПРОЦЕССАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

### Резюме

В ходе работы над данной статьёй были исследованы природа теломер, их влияние на процессы клеточного старения и канцерогенеза и современные методы лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** теломеры, шелтерин, клеточное старение, канцерогенез, цинковые пальцы.

Kashapov R.R.

## TELOMERES AND THEIR INVOLVEMENT IN THE PROCESSES OF CARCINOGENESIS

*Bashkir state medical University, Ufa*

### Abstract

The nature of telomeres, their influence on the processes of cellular aging and carcinogenesis and modern methods of treatment of this disease were investigated during the work on this article.

**Key words:** telomeres, shelterin, cellular aging, carcinogenesis, zinc fingers.

### Актуальность

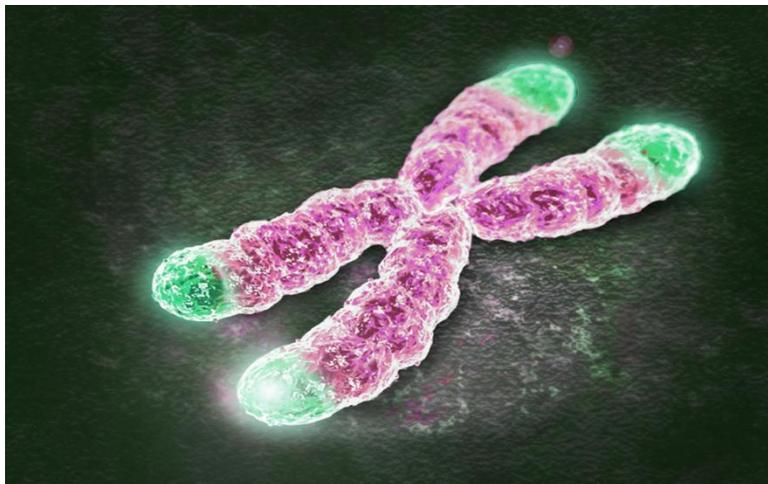
Рак - одно из опаснейших заболеваний нашего времени. Данная работа объясняет процессы развития раковых заболеваний со стороны хромосом, описывает современные способы лечения рака.

### Цель работы

Выяснить, что из себя представляют теломеры и какую роль они играют в норме и при раковой патологии.

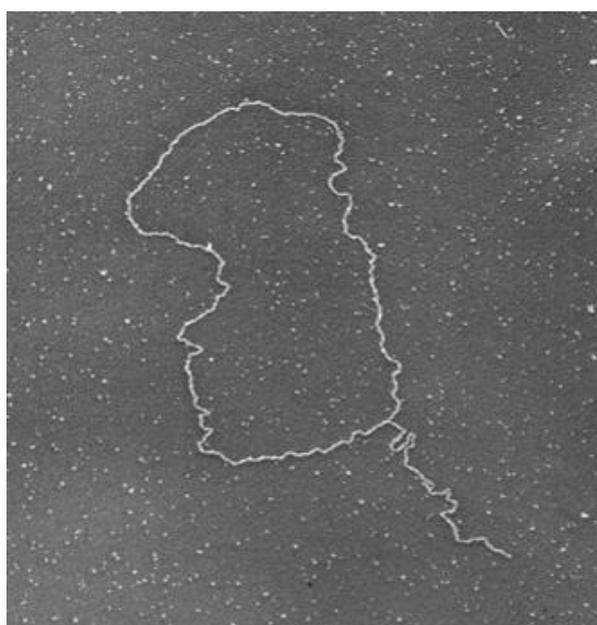
В 30-х годах прошлого столетия генетик Г. Мёллер обнаружил, что концы хромосом имеют уникальные свойства. Мёллер дал этим концам название теломеры (в переводе с греческого telo-конец, и mere-часть), из-за их положения на концах хромосом (рис. 1). Вскоре после этого во время своих экспериментов по мутагенезу на мушках-дрозофилах, Мёллер использовал рентгеновское излучение для развития мутаций, многие из которых заключались в разрыве и слиянии хромосом. В ходе опытов он обнаружил, что теломеры были, как ни странно, устойчивы к воздействию мутагенного рентгеновского излучения. Теломеры действительно играют важную роль в стабилизации концов хромосом. Они содержат множество одинаковых последовательностей ДНК и специфических белков, которые и образуют данную структуру в конце хромосомы. Теломеры у млекопитающих

состоят из длинных участков гексамерного нуклеотидного повтора ТТАГГГ и связанного с ним белкового комплекса, называемого шелтерином [1].



**Рис. 1.** Теломеры

Шелтерин (telosome) — это комплекс из шести белков, который регулирует активность фермента теломеразы и защищает концевые участки хромосом млекопитающих от системы, исправляющей повреждения ДНК. Связываясь с повторами ТТАГГГ на теломере, шелтерин образует на ее конце Т-петлю — «колпачок», защищающий теломеру от ферментов репарации (рис. 2). Недостаточное количество либо полное отсутствие телосомы в клетке предоставляет доступ к теломерам ферментам репарации, подвергающих их деструкции и сливанию с концами других хромосом. Это приводит к апоптозу.



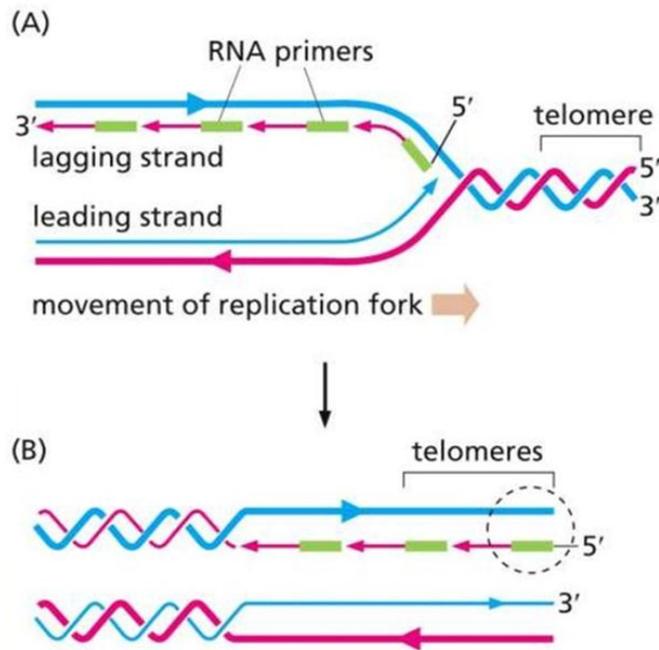
**Рис. 2.** t-петля

Белки шелтерина: TRF1, TRF2, POT1, Rap1, TIN2 и TPP1-регулируют длину теломер и защищают их.

- TRF1 (Telomere Repeat Factor 1): TRF1 — гомодимерный белок, который связывается с двухцепочечной ТТАГГГ-областью теломеры. Ингибирует удлинение теломер ферментом теломеразой.
- TRF2 (Telomere Repeat Factor 2): TRF2 — связывается с двухцепочечной ТТАГГГ-областью теломеры. Мешает системе репарации ДНК распознать двуспиральный разрыв участка ДНК как повреждение.
- POT1 (Protection of Telomere 1): POT1 содержит олигонуклеотидные/олигосахаридные составляющие, делающие белок схожим с одноцепочечными ТТАГГГ-областями ДНК. Предотвращает разрушение этих областей с помощью нуклеаз и защиты гуаниновых участков цепи.
- RAP1 (Repressor / Activator Protein 1): RAP1 — белок, необходимый для стабилизации, связан с TRF2.
- TIN2 (TRF1- and TRF2-Interacting Nuclear Protein 2): TIN2 — белок, который связан с TPP1-POT1-комплексом, с TRF1 и TRF2. Это делает возможным соединение субъединиц на двухцепочечной ДНК с субъединицами на одноцепочечной.
- TPP1 (TINT1, PTOP, PIP1): TPP1 — белок, связан с POT1-субъединицей. Утеря TPP1 нарушает функционирование POT1 [2].

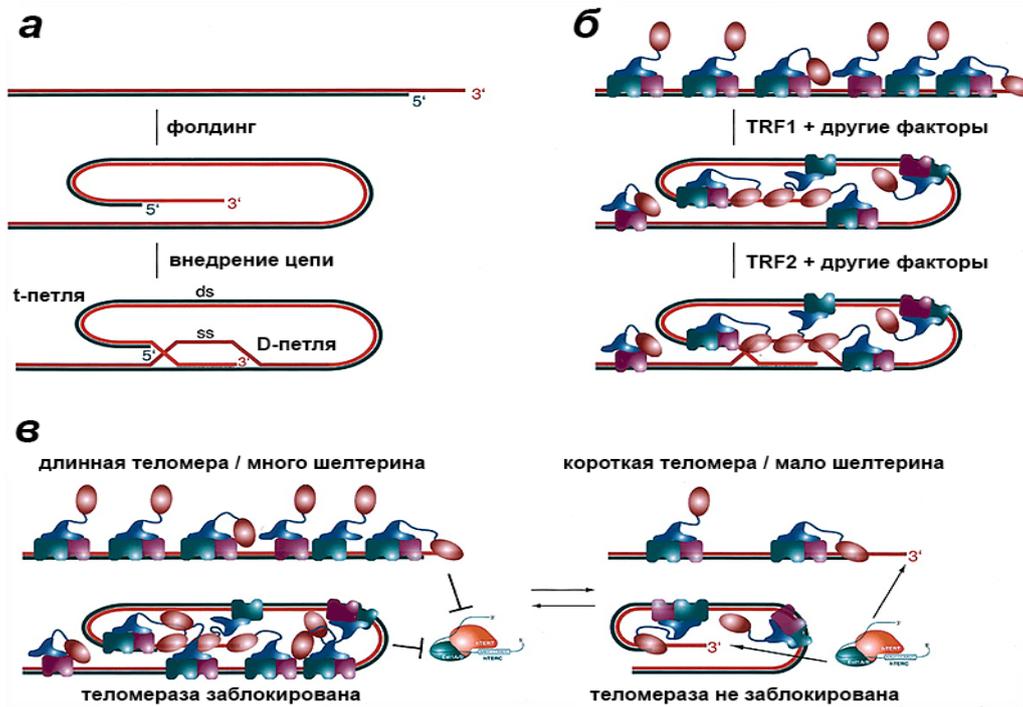
1. Когда в начале 1970-х годов был прояснен механизм репликации клеточной ДНК, ученые поняли, что этот механизм представляет собой фундаментальную проблему, а именно, что концы хромосом должны постепенно укорачиваться с каждым циклом репликации ДНК (рис. 3). Эта так называемая проблема "конечной репликации" является прямым следствием биохимических свойств ДНК-полимеразы. ДНК-полимеразе требуются короткие праймеры РНК для инициации репликации, и затем она удлиняет праймеры в направлении от 5' до 3'. Таким образом, по мере того, как репликационная вилка движется вдоль хромосомы, одна из двух дочерних цепей синтезируется непрерывно. Другая дочерняя цепь, известная как отстающая цепь, синтезируется прерывисто короткими фрагментами, известными как фрагменты Оказаки, каждый из которых имеет свой собственный РНК-праймер. Праймеры РНК впоследствии разрушаются, и промежутки между фрагментами Оказаки затем заполняются механизмом репарации ДНК. Однако в конце хромосомы возникает проблема, поскольку механизм репарации ДНК не в состоянии восполнить пробел, оставленный концевым РНК-праймером. Следовательно, новая ДНК молекула короче

родительской молекулы ДНК, по крайней мере, на длину одного РНК-праймера. Без решения этой проблемы конечной репликации хромосомы будут постепенно укорачиваться во многих клеточных делениях.



**Рис. 3.** Проблема конечной репликации

Открытие теломеразы дало ответ на этот вопрос. Фермент оказывается высокоспециализированной обратной транскриптазой, или ферментом, который синтезирует ДНК из матрицы РНК. Теломеразу также можно отнести к категории рибонуклеопротеинов, поскольку матрица РНК является неотъемлемой частью самого комплекса теломеразы.



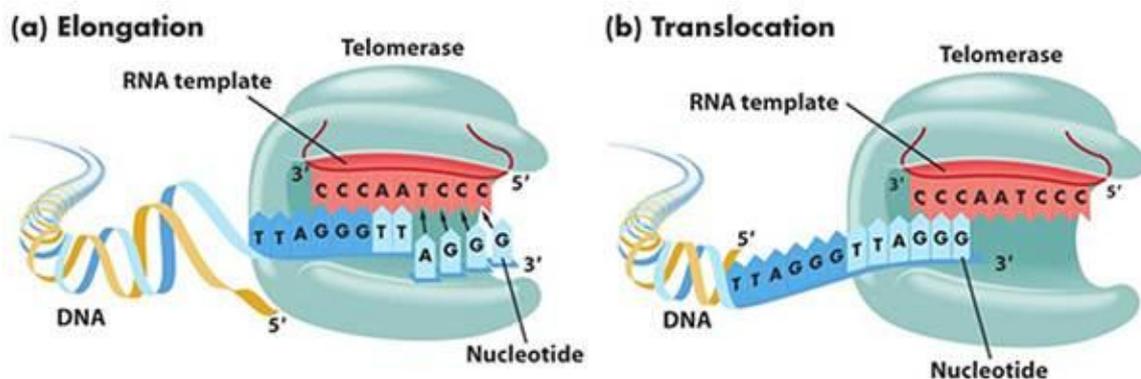
**Рис. 4.** Схема работы Т-петли

Схема работы Т-петли (рис. 4).

а — структура петли. 3'-конец заводится меж двух цепей ДНК, формируя D-петлю (вторгшаяся цепь, которая комплементарна второй основной цепи, вытесняет одну из цепей ДНК).

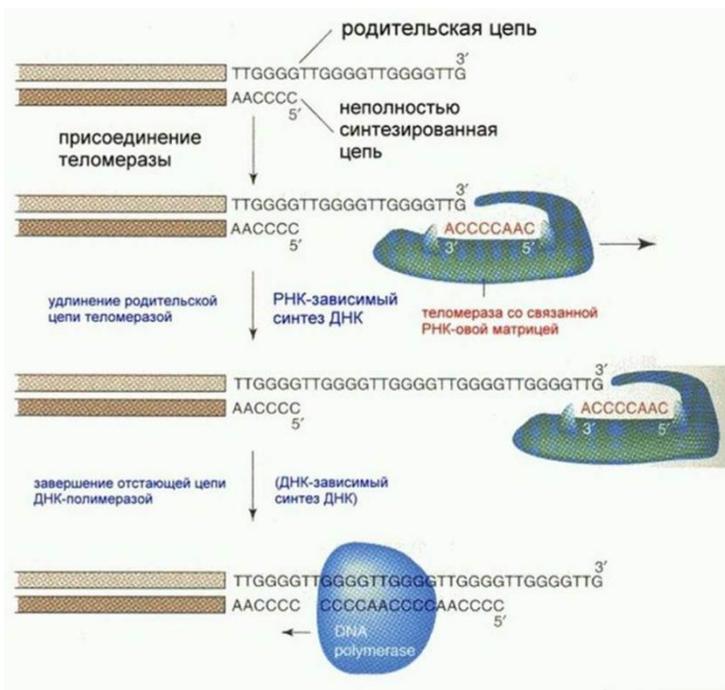
б — модель формирования Т-петли телосомой. TRF1 и TRF2 заворачивают концевой участок и закрепляют петлю. POT1 удерживает одноцепочечные участки ДНК.

в — регуляция длины теломеры телосомой. Пока теломера имеет достаточную длину, телосома ограничивает доступ фермента удлинения к концевому участку. Но после укорочения теломеры до некоторой длины связанных с ней телосом перестаёт хватать для образования петли, теломеразе становится доступен открывшийся 3'-конец.



**Рис. 5.** Работа теломеразы

Работа теломеразы заключается в следующем: фермент увеличивает теломеры хромосом при помощи добавления одинаковых последовательностей нуклеотидов (рис. 5). Работа фермента заключается в чередовании двух стадий: (а) элонгации/удлинения и (б) транслокации/перемещения. В ходе удлинения теломера связана с РНК-матрицей, которая является составной частью теломеразы, а её длина увеличивается в ходе присоединения к ней нуклеотидов, являющихся комплементарными свободному участку РНК-матрицы. Во время перемещения молекула ДНК переходит дальше на некоторое количество нуклеотидов, при этом освобождается часть матрицы, после чего процессы повторяются. В ходе данного процесса удлиняется лишь одна из двух цепочек ДНК, но комплекс других ферментов, в состав которых входит ДНК-полимераза, удлиняет вторую цепочку за исключением небольшого хвоста (рис. 6).

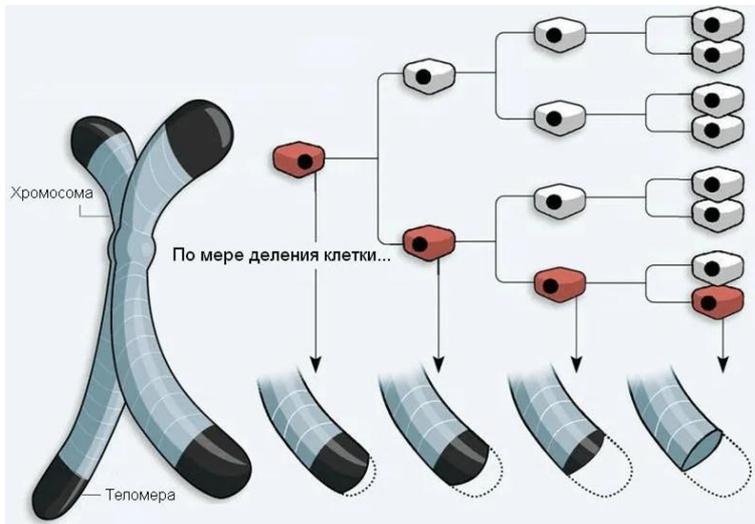


**Рис. 6.** Достаивание второй цепочки

Не будь теломеразы, эти концевые участки «урезали» бы длину ДНК после каждого удвоения, и хромосомы сокращались бы в ходе каждого клеточного деления.

1. Клеточное старение обнаружил в 61 году XX века профессор Л. Хейфлик, используя культуру фибробластов (рис. 7). Было выяснено, что человеческие клетки этой культуры при создании пригодных условий живут конечное количество времени, при этом могут совершать в среднем 40-60 делений. Данный предел получил название «лимит Хейфлика». Граница Хейфлика связана с сокращением размера теломер, так как процесс старения находится в прямой зависимости от уменьшения длины концевых участков хромосом, в

результате чего хромосомы становятся ломкими, деградируют и слипаются, после чего теряется способность клетки к делению, и она погибает [4].



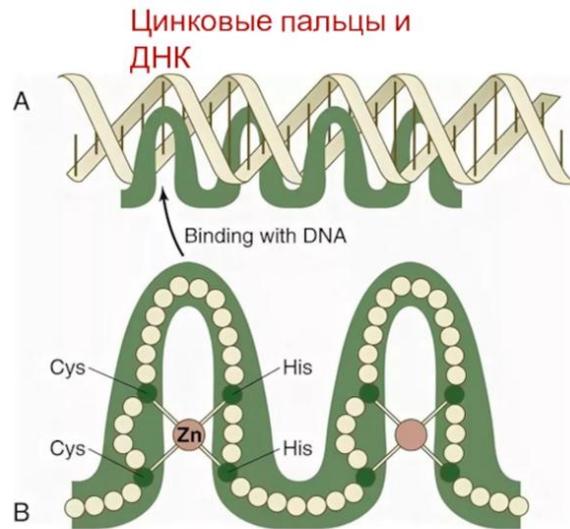
**Рис. 7.** Старение

2. Клетка, превращающаяся в раковую, начинает более часто делиться, при этом длина её теломер значительно уменьшается. Если теломеры становятся слишком короткими, клетка может погибнуть. Часто эти клетки избегают гибели, вырабатывая больше фермента теломеразы, который предотвращает укорачивание теломер. Теломераза в сочетании с различными мутациями, которые способствуют росту клеток и ингибируют их гибель, позволяет раковым клеткам становиться "бессмертными". Они продолжают делиться, расти и распространяться по всему телу. В 85-90% случаев увеличение уровня теломеразы-маркер рака.

Многие виды рака имеют укороченные теломеры: рак поджелудочной железы, костей, предстательной железы, мочевого пузыря, легких, почек, головы и шеи [3].

3. Существует множество экспериментальных способов лечения раковых заболеваний, большинство из них связаны с ингибированием теломеразы, однако у этого способа есть несколько недостатков: ингибирование теломеразы в раковых клетках вызывает аналогичные процессы в половых и стволовых клетках, что негативно сказывается на здоровье пациента; ингибирование не имеет моментального эффекта, так как клетки ещё могут делиться за счёт наращённых до ингибирования теломер.

Одним из способов влияния на ход онкозаболеваний являются так называемые цинковые пальцы (Рис. 8).



**Рис. 8.** Цинковые пальцы

Он действует противоположно, укорачивая аномальную длину теломер. Используя этот механизм, Корейские исследователи нашли способ избирательного состаривания и уничтожения раковых клеток средствами генной терапии. Группа ученых из южнокорейского университета, работающая под руководством профессоров Чэн Ин Гвона и Ли Тэ Хо объявила о благополучном проведении эксперимента по искусственному состариванию и уничтожению раковой опухоли с помощью гена MKRN1. Эксперимент состоял в следующем. Корейские исследователи выделили и поместили в питательную среду раковые клетки, взятые из молочной железы и шейки матки. Примерно через месяц успешно развивающиеся раковые образования были подвергнуты генной терапии: в раковую клетку был введен ген MKRN1. Он нейтрализовал действие фермента теломеразы, ответственного за бесконечное деление раковых клеток. Раковые клетки начали стареть и в конце концов погибли.

Однако существенным минусом использования этого метода является рецидив заболевания, так как цинковые пальцы не влияют на синтез теломеразы, вследствие чего этот фермент может снова нарастить теломеры [5].

### **Заключение**

Таким образом, обобщая всё вышеперечисленное и вышенаписанное мной, можно сказать, что современная медицина идёт семимильными шагами в области изучения раковых заболеваний и борьбы с ними. Осознание того, как быстро совершенствуются методы лечения этих заболеваний, вселяет надежду, что совсем скоро число погибших от рака будет снижаться.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Blackburn, E. H., et al. Telomeres and telomerase: The path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nature Medicine* 12, 1133-1138 (2006).
2. De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.* 19, 2100–2110 (2005).
3. Genetic Science Learning Center. (2016, March 1) Are Telomeres the Key to Aging and Cancer. Retrieved June 15, 2023, from <https://learn.genetics.utah.edu/content/basics/telomeres/>
4. Hayflick L. and Moorhead P.S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strain. *Exp. Cell Res.* 25, 585–621.
5. Jun Hyun Kim, Sun-Mi Park, Mi Ran Kang, Sue-Young Oh, Tae H. Lee, Mark T. Muller, In Kwon Chung. Ubiquitin ligase MKRN1 modulates telomere length homeostasis through a proteolysis of hTERT. *Genes & Dev.* 2005. 19: 776-781.

#### *Сведения об авторе статьи:*

1. **Кашапов Риза Ринатович** - студент 1 курса Лечебного Факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет. г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: rizakashapov@mail.ru.

УДК 58.006

Кожухарь А.А.<sup>1</sup>, Измайлова С.М.<sup>1</sup>, Акилов Р.З.<sup>2</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОРТОВ ИРИСА, ВЫВЕДЕННЫХ БАШКИРСКИМИ УЧЕНЫМИ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ

Научные руководители – к.б.н., доцент С.М. Измайлова, учитель биологии Р.З. Акилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

<sup>2</sup>*Среднее общеобразовательное учреждение MAOU СОШ №2, с. Акъяр*

### Резюме

В статье рассматривается изучение биологических особенностей 13 сортов ириса селекции Южно-Уральского Ботанического сада-института Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ЮУБСИ УФИЦ РАН) в условиях культуры в степной зоне Башкирского Зауралья. В результате исследований выделены сорта ‘Салам’ и ‘Акмулла’, которые проявляют высокую устойчивость к комплексу неблагоприятных факторов. Эти сорта демонстрируют устойчивое развитие и высокий урожай, даже при неблагоприятных условиях.

**Ключевые слова:** ирисы, Южно-Уральский Ботанический сад, степная зона Башкортостана, высокоустойчивые растения.

Kozhukhar A.A.<sup>1</sup>

## RESEARCH OF IRIS VARIETIES BRED BY BASHKIR SCIENTISTS IN THE SOUTHERN URALS

Scientific advisor – PhD in biological sciences, associate professor S.M. Ismailova<sup>1</sup>,  
biology teacher R.Z. Akilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Bashkir State Medical University, Ufa*

<sup>2</sup>*Secondary educational institution MAOU SOSH №2, v. Akyar*

### Abstract

The article deals with the study of the biological characteristics of 13 varieties of iris breeding of the South Ural Botanical Garden-Institute of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences (YUUBSI UFITS RAS) in the conditions of culture in the steppe zone of the Bashkir Trans-Urals. As a result of the research, the varieties ‘Salam’ and ‘Akmulla’ have been identified, which show high resistance to a complex of adverse factors. These varieties demonstrate sustainable development and high yield, even under adverse conditions.

**Key words:** Irises, South Ural Botanical Garden, steppe zone of Bashkortostan, highly resistant plants.

### Актуальность

Ирис – широко известный, красивоцветущий многолетник, населяющий всю нашу планету. Появление культуры ирисов на территории СССР произошло в окончании сороковых годов и на текущий момент достигла регионов многих государств СНГ. В настоящее время крупные коллекции сортовых и дикорастущих ирисов находятся в Москве

(ГБС), Санкт-Петербурге (БИН) и Владивостоке [1]. Тем не менее, Южный Урал различается по использованию этого многолетника в озеленении, и, в отличие от других регионов, он почти не используется. Это объясняется несколькими факторами. Во-первых, в этом регионе отсутствует зональный ассортимент. Во-вторых, в культуре используются низкокачественные сорта ирисов. В-третьих, на данный момент не до конца изучены биологические свойства ирисов, а также не разработаны агротехники и приемы использования в озеленении. Освоение ирисов в Российской Федерации стоит перед некоторыми сложностями, так как они имеют южное происхождение. Многие современные сорта выведены в мягких климатах Калифорнии, Флориды и Франции, а значит, что они не могут выдержать зимние морозы, которые бывают в России. Г.И. Родионенко отметил гибель 150 сортов ирисов в 1993 году, когда они подверглись морозам – 17-23 С в ноябре без снежного покрова [1]. Л. Белякова сообщила весной 2002 года о потере более 500 сортов в своем саду [2]. Значит, существует потребность в создании сортов ириса, которые не уступают по декоративным свойствам современным зарубежным сортам селекции, но при этом могут выжить в условиях неблагоприятного климата.

### **Цель работы**

Изучение биологических особенностей 13 сортов ириса селекции Южно-Уральского Ботанического сада-института Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (далее ЮУБСИ УФИЦ РАН) в условиях культуры в степной зоне Башкирского Зауралья.

### **Материалы исследования**

Объектами исследований послужили 13 сортов ириса ('Ренат', 'Юрюзань', 'Саям', 'Акмулла', 'Ургун', 'Зигальга', 'Инзер', 'Амина', 'Сагит Агиш', 'Ирандык', 'Нугуш', 'Салават-чемпион', 'Кашкадан').

### **Методика исследования**

Результаты вегетационных опытов, проведенных на пришкольном участке в школе №2 села Акъяр, Хайбуллинского района, Республики Башкортостан в период с 2018 по 2020 годы, были получены при использовании элементарной агротехники, включающей удаление сорняков и рыхление почвы. Изучаемые сорта ириса были завезены осенью 2017 года. Растения выращивали на открытых солнечных участках без особых приемов возделывания, а в периоды засухи проводился полив. Для изучения динамики роста растений использовалось измерение высоты каждые 10 дней, а для анализа сезонного ритма развития ирисов была применена методика фенологических наблюдений в ботанических садах (Лапин, 1972) [3].

### Результаты исследования

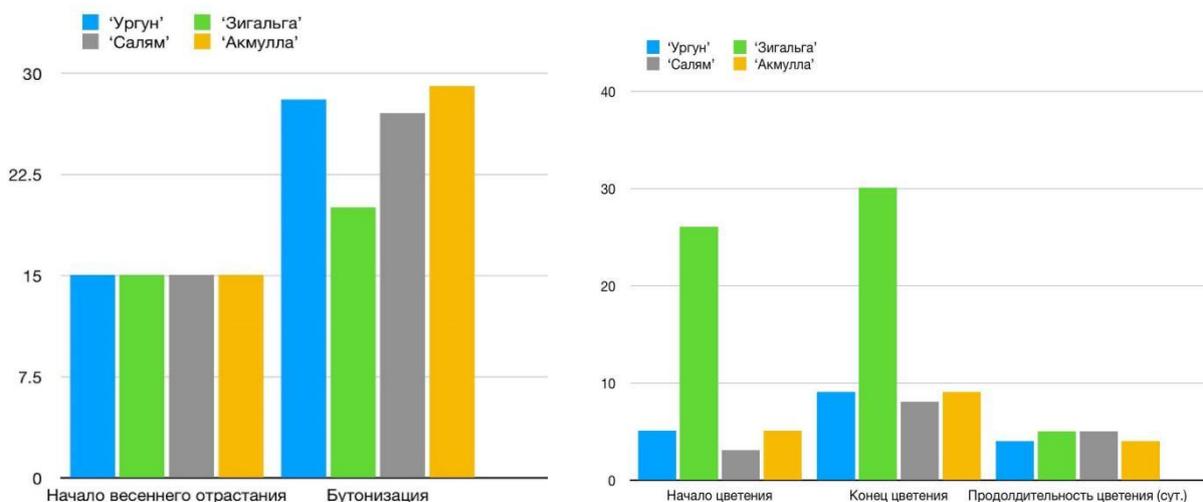
Изучение сезонного ритма развития сортовых ирисов показало, что их весеннее отрастание начинается в середине мая при среднесуточной температуре воздуха, достигающей 3-5 °С. Сроки начала отрастания колебались в зависимости от начала весны и предшествующего зимнего периода. За 3 года исследования самое раннее отрастание было обнаружено в 2020 году. Весеннее отрастание изучаемых сортов ирисов приходится на конец апреля - середину мая, что свидетельствует о том, что они относятся к средним по срокам отрастания.

В ходе исследования генеративной фазы достигли 4 сорта: в 2018 году цвели 'Саям', 'Акмулла', 'Ургун' и 'Зигальга' (табл.1); в 2019 - 'Саям', 'Акмулла', 'Ренат' и 'Юрюзань' (рис. 2).

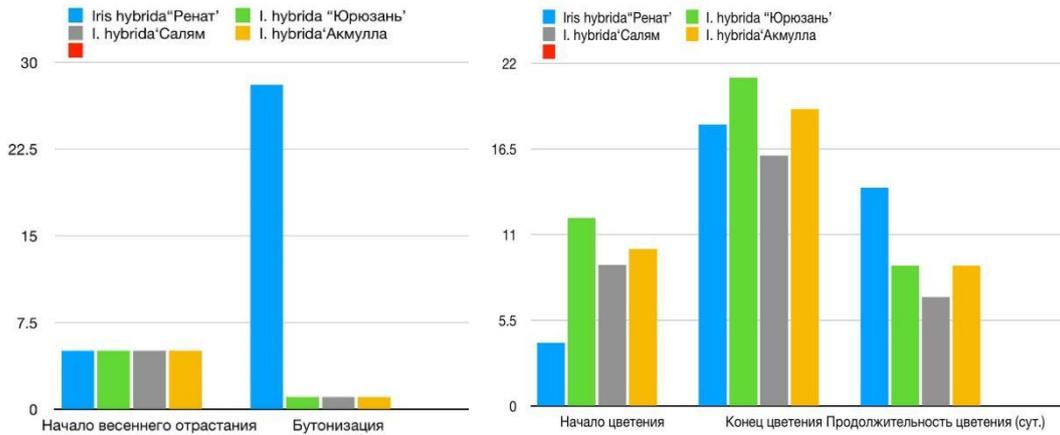
В 2020 году зацвели все изучаемые сорта, кроме 'Салават-Чемпион', который выпал в 2019 году (рис. 2,3). Самый короткий период от отрастания до начала цветения был у сорта 'Ринат', равный 25 суток в 2019 году, а самый продолжительный - у сортов 'Ургун' и 'Акмулла', равный 51 суток в 2018 году (рис. 1,2). Остальные сорта имели данное время от 30 до 48 суток.

Бутонизация отмечена в конце апреля - начале мая в 2020 году (рис.3), в начале июня – в 2019 году (рис. 2), в конце июня – в 2018 году (рис. 1).

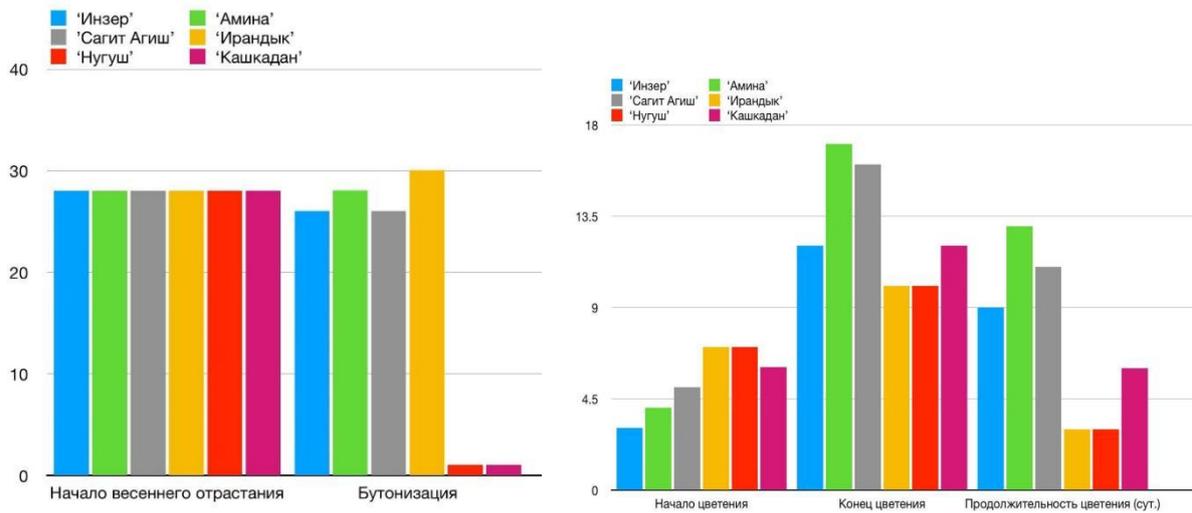
Продолжительность этой фазы в течение исследуемого периода колебалась от 6 дней у 'Зигальга' в 2018 году, 'Ренат' и 'Кашкадан' в 2020 году, до 12 дней у 'Акмулла' в 2020 году (рис. 1,2,3).



**Рис. 1.** Фенологические наблюдения за сортовыми ирисами селекции ЮУБСИ УФИЦ РАН в 2018 г.



**Рис. 2.** Фенологические наблюдения за сортовыми ирисами селекции ЮУБСИ УФИЦ РАН в 2019 г.



**Рис. 3.** Фенологические наблюдения за сортовыми ирисами селекции ЮУБСИ УФИЦ РАН в 2020 г.

На рисунке 4 представлена динамика суточного прироста некоторых сортов, на примере которых наиболее ярко видна особенность интенсивности роста в разные периоды вегетации.

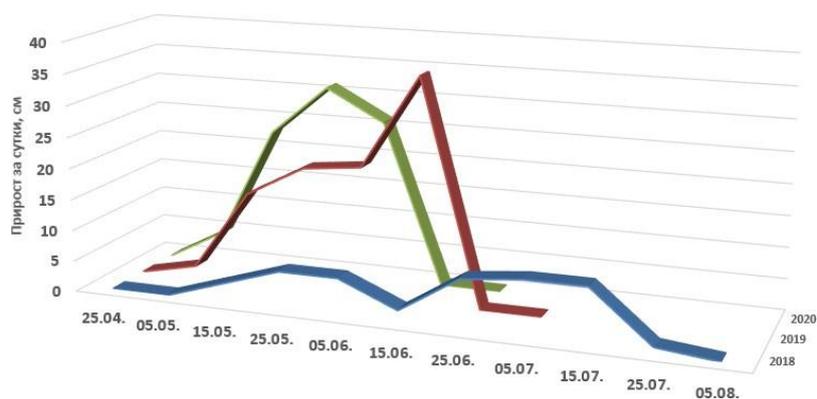


Рис. 4. Динамика роста сортов ириса

### Выводы

В ходе исследований были выявлены два перспективных сорта - 'Салям' и 'Акмулла', которые проявили высокую степень адаптации к сложным экологическим условиям южно-уральского региона. Эти виды характеризуются высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды, а также обладают значительными показателями декоративности и хозяйственной ценности. Вышеперечисленные показатели новых сортов дают возможность использовать их, как в городских, так и сельских территориях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Родионенко Г. И. Ирисы. Л.: Агропромиздат. Ленинградское отделение, 1988. 156 с.
2. Белякова Л. Бородатые ирисы // Ирисы России, вып. 16. М.: Обществоирисоводов, 2008. С. 47–50.
3. Методика фенологических наблюдений в ботанических садах / Под ред. Л.И. Лапина. - М.: ГБС АН СССР, 1972. - 135с.

УДК 577.213.7

Писарская В.А.

## **СИНТЕЗ ГЕНОМА-ШАГ В БУДУЩЕЕ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ**

Научный руководитель - д.м.н., профессор В.Т. Викторова

*Башкирский государственный медицинский университет г. Уфа*

### **Резюме**

Основная цель: рассмотреть открытие синтетического генома.

**Ключевые слова:** синтетический геном, инновации в генетике и медицине.

Pisarskaya V.A.

## **GENOME SYNTHESIS IS A STEP INTO THE FUTURE OF MEDICINE AND BIOLOGY.**

Scientific supervisor - Doctor of Medical Sciences, Professor V.T. Viktorova

*Bashkir State Medical University Ufa*

### **Abstract**

The main goal: to consider the discovery of a synthetic genome.

**Key words:** synthetic genome, innovations in genetics and medicine.

### **Актуальность**

Генная инженерия – это совокупность различных методов и приемов (таких как, трансформация, молекулярное клонирование и др.), направленных на изменение структуры генетического материала живых организмов с целью его улучшения или для получения новых структур. С помощью разработок в сфере генной инженерии мы сможем усложнить нашу ДНК, бороться со сложными болезнями, увеличить продолжение жизни, создать новые организмы и многое другое, этим и объясняется актуальность темы синтетического генома. Современные ученые уже активно практикуют синтез последовательностей белков, путем клонирования генетического материала с дальнейшей его модификацией.

### **Цель работы**

Познакомить людей с этим проектом «будущего» и рассмотреть его положительные и отрицательные стороны.

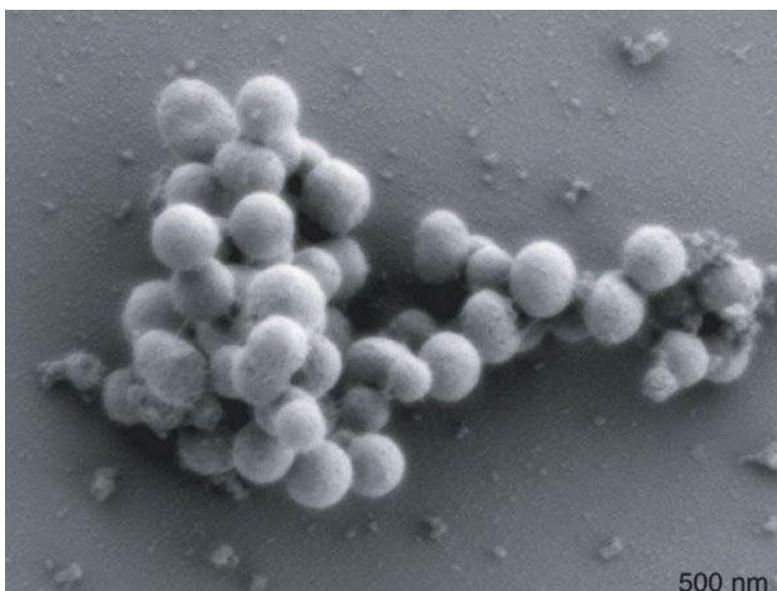
### **Материалы и методы**

Данная работа написана по информационным материалам из научных статей таких источников как «eLibrary», «Wikipedia», «Scholar.Google», «Cyberleninka», «Science» и др.

### **Результаты и обсуждение**

В 1995 году Крейг Вентер и его коллеги провели секвенирование бактерии под названием *Mycoplasma genitalium*. Ученые постепенно удаляли гены из генетического материала до тех пор, пока не остались только самые необходимые для жизнедеятельности. Около 500 генов не оказывали влияние на жизнедеятельность бактерий, что помогло

ученым выявить самый маленький геном, необходимый для простейшей жизни. Ученые начали двигаться дальше после этого этапа и взяли на место донора генетического материала *M. Mycoides*, а в качестве акцептора *M. Capricolum*. После пересадки бактерии вида *M. Capricolum*, передавая данный материал при делении дочерним клеткам, пришли к тому, что дочерние организмы уже полностью наследовали признаки клетки-донора, за исключением несколько искусственно введенных генетических маркеров (дополнительные последовательности ДНК, кодирующие имена команды Вентера) и некодирующие последовательности. В результате проведенного эксперимента по внедрению чужеродного генетического материала, ученым удалось превратить один вид бактерий в другой. Этот искусственный геном ныне известен под названием JCVI-syn1.0 (рис.).



**Рис.** Электронная микрофотография клеток *M. Mycoides*, с геном JCVI-syn1.0.

Позже американский генетик Джеф Боеке решил пойти дальше – он перешел к экспериментам на эукариотах, а именно к геному пекарских дрожжей (лат. *Saccharomyces cerevisiae* - вид одноклеточных микроскопических грибов из класса сахаромикетов). Джеф со своей командой взяли за основу третью хромосому *Saccharomyces cerevisiae* и не только синтезировали ее, но и внесли в нее значительные изменения с помощью специально разработанного научного подхода – SCRaMbLE. Этот подход позволяет вырезать из хромосомы отдельные гены и наблюдать за изменениями и их влиянием на жизнедеятельность *S. Cervisiae*. В основе данного научного подхода лежит CreLox-рекомбинационная система.

Этот подход осуществляется под действием специального фермента Cre-рекомбиназы, который вырезает участки между особыми loxP- участками (floxed произошло от англ. Flanked by LoxP sites) белковой цепи (ДНК). Ученые модифицировали фермент так, что активация рекомбиназы происходит только при наличии в клетке эстрогена (женский гормон).

Синтез хромосомы происходил в два этапа:

- Постройка последовательности ДНК, с помощью компьютерных технологий;
- Сборка нового генома по частям, посредством бактерий и химических реакций:

1 этап: Олигонуклеотидные ферменты перекрывались и собирались в отдельные фрагменты, с помощью метода ПЦР. В результате образовывались плазмиды - переносчики.

2 этап: Полученные плазмиды были внедрены в клетки бактерий, между плазмидами начинала происходить гомологичная рекомбинация генов и сборка более масштабных ферментов в составе плазмид – переносчиков.

3 этап: На этом этапе полученные ферменты помещались в клетки дрожжей, где начинала происходить гомологичная рекомбинация между искусственным ферментом и самой хромосомой. Пройдя несколько этапов считывания последовательностей, третья хромосома пекарских дрожжей полностью представляла собой «дизайнерскую».

Таким образом, ученые пересадили синтезированный и модифицированный генетический материал в клетку гриба, и получили популяцию новых. После успешно развитой колонии дрожжей, в клетки был добавлен эстроген и проверен метод SCRaMbLE. Выяснилось, что после всех прошедших мутаций выжил лишь 1% колонии.

Выводы и обсуждения:

Открытие и синтез генетического материала, хоть и пока только на основе генома хлебных дрожжей продвинет науку вперед.

Поскольку это открытие и эксперимент пока только на этапе изучения и развития, мы с точностью не можем сказать, как это повлияет на организм: впоследствии при экспериментах результат может обернуться крахом. Внедрение искусственного генома может привести к развитию новых мутаций.

Нужно немало времени на изучение и развитие этого открытия, средства на препараты и оборудование.

И все же, это определенно большой шаг в науке, который перевернет медицину и биологию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина, И.С. Обратная трансляция с английского языка на ДНК: как закодировать послание в геноме [Текст] / И.С. Ильина // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. — 2020. — № 3-3. — С. 129-131.
2. DANIEL G. GIBSON, JOHN I. GLASS, CAROLE LARTIGUE, VLADIMIR N. NOSKOV, AND J. CRAIG VENTER Creation of a Bacterial Cell Controlled by Chemical Synthesized Genom [Текст] / DANIEL G. GIBSON, JOHN I. GLASS, CAROLE LARTIGUE, VLADIMIR N. NOSKOV, AND J. CRAIG VENTER // Science. — 2010. — № VOL. 329, NO. 5987. — С. 52-56.
3. David Biello Man-Made Genetic Instructions Yield Living Cells for the First Time / David Biello [Электронный ресурс] // Scientific American: [сайт]. — URL: <https://www.scientificamerican.com/article/synthetic-genome-cell/> (дата обращения: 12.05.2023).
4. Aaron Saenz Secret Messages Coded Into DNA Of Venter Synthetic Bacteria / Aaron Saenz [Электронный ресурс] // Singularity hub: [сайт]. — URL: <https://singularityhub.com/2010/05/24/venters-newest-synthetic-bacteria-has-secret-messages-coded-in-its-dna/> (дата обращения: 12.05.2023).
5. Искусственный геном / Wikipedia [Электронный ресурс] // Wikipedia: [сайт]. — URL: 1. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Искусственный\\_геном#Искусственная\\_хромосома\\_Крейга\\_Вентера\\_\(2010\\_год\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Искусственный_геном#Искусственная_хромосома_Крейга_Вентера_(2010_год)) (дата обращения: 12.05.2023).
6. Patrick F. Suthers , Madhukar S. Dasika , Vinay Satish Kumar , Gennady Denisov, John I. Glass, Costas D. Maranas A Genome-Scale Metabolic Reconstruction of Mycoplasma genitalium, iPS189 [Текст] / Patrick F. Suthers , Madhukar S. Dasika , Vinay Satish Kumar , Gennady Denisov , John I. Glass , Costas D. Maranas // PLOS Computational Biology. — February 2009. — № 5. — С. 1-14.
7. Carole Lartigue, John I. Glass, Nina Alperovich, Rembert Pieper, Prashanth P. Parmar, Clyde A. Hutchison, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter. Genome transplantation in bacteria: changing one species to another [Текст] / Carole Lartigue, John I. Glass, Nina Alperovich, Rembert Pieper, Prashanth P. Parmar, Clyde A. Hutchison, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter. // PubMed. — 2007. — № 10. — С.

### *Сведения об авторе статьи:*

1. **Писарская Валерия Андреевна** - студентка 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: Valeriapisarskaya15@icloud.com.

УДК 575.1

Плотников Д.Н.

**СИНДРОМ ДЖЕЙКОБСА: ОДНО ИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И  
ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Научный руководитель д.б.н., проф. Кафедры биологии БГМУ Корытина Г.Ф.  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

Обзор посвящен исследованию синдрома Джейкобса и его вклада в психические и физические особенности больных, возможного влияния индивидов с данным синдромом на уровень преступности и другие социально негативных явления. В результате исследования гипотеза о том, что среди лиц больных ХУУ-синдромом больше преступников, чем среди здоровых мужчин, была опровергнута. Также был сделан вывод, что у лиц с дисомией Y-хромосомы иногда проявляется дефицит внимания и гиперактивность, но не склонность к преступности.

**Ключевые слова:** синдром Джейкобса, ХУУ-синдром, дисомия Y-хромосомы, отрицательное девиантное поведение, преступность.

Plotnikov D.N.

**JACOBS SYNDROME: ONE OF THE GENETIC DISEASES AND POSSIBLE FACTOR  
OF NEGATIVE DEVIANT BEHAVIOR**

*Bashkir state medical University, Ufa*

**Abstract**

The review focuses on the study of Jacobs syndrome and its contribution to the mental and physical characteristics of patients, the possible influence of individuals with this syndrome on crime rates and other socially negative phenomena. As a result of the study, the hypothesis that there are more criminals among individuals with XYY syndrome than among healthy men was disproved. It was also concluded that individuals with Y chromosome dysosmia sometimes exhibit attention deficit and hyperactivity disorder, but not a propensity for criminality.

**Key words:** Jacobs syndrome, XYY-syndrome, dysomy of the Y-chromosome, negative deviant behavior, criminality.

В современном мире ежегодно около 30000 детей рождается с генетическими аномалиями такими, как генные, хромосомные и геномные мутации, являющимися причинами генных и хромосомных болезней. И ввиду того, что синдром Джейкобса является одной из хромосомных болезней, тема данного обзора представляется актуальной [1]. Хромосомные болезни – это болезненные состояния, повлеченные изменением числа хромосом (геномные мутации) либо их структуры (хромосомные мутации) [1]. Наиболее часто встречающимися хромосомными болезнями являются: синдром Клайнфельтера (1:500), синдром Дауна (1:600), синдром Джейкобса (1:1000), синдром тройной X-хромосомы (1:1000), синдром Шерешевского-Тернера (1:2500), синдром Эдвардса (1:5000), синдром

Патау (1:16000) [1]. Причем большая часть из них вызвана именно геномными мутациями, причиной которых, как правило, является нерасхождение хромосом в одном из делений мейоза. Одной из наиболее многогранных и интересных в изучении является такая хромосомная болезнь, как синдром Джейкобса [1].

### **Цель исследования**

Обзор данных научной литературы о синдроме Джейкобса с двух сторон: как одного из довольно часто встречающихся генетических заболеваний и как возможного фактора, обуславливающего негативное отклоняющееся поведение по отношению к обществу, выражающееся в преступной деятельности.

Синдром Джейкобса был впервые обнаружен в 1960-х годах и является одним из генетических заболеваний, вызванных геномной мутацией. Оно встречается примерно у одного из тысячи новорожденных мальчиков и относится к группе состояний, известных как «трисомии половых хромосом» [1,3]. Несмотря на то, что многим этот диагноз не ставится ввиду легких симптомов, заболевание, скорее всего, обуславливает повышенный риск развития некоторых сопутствующих состояний, к примеру, судорожных припадков, астмы, расстройств аутистического спектра, неспособности к обучению и поведенческих проблем [1,3].

Синдром Джейкобса, также известный как XYY-синдром, является генетической аномалией, при которой сын получает дополнительную Y-хромосому от своего отца, в результате нерасхождения Y-хромосом в анафазе второго (эквационного) деления мейоза, с образованием сперматозоида YY [1]. Генотип пациентов с синдромом Джейкобса выглядит таким образом – 47, XYY; 48, XYYY; 49, XYYYY. Также возможны варианты XXYY и XXXYY, похожие по симптомам с синдромом Клайнфельтера, эти варианты, вероятно, вызваны нерасхождением и в редукционном, и в эквационном делениях мейоза отца [1].

Как правило, сперма мужчин с XYY-синдромом имеет нормальный хромосомный набор из-за того, что дополнительная Y-хромосома подвергается элиминации. Вероятность появления больных в семьях мужчин с синдромом Джейкобса ровно такая же, как и в семьях здоровых мужчин. Однако, нельзя пренебрегать тем фактом, что у некоторых больных мужчин число аномальных сперматозоидов выше, и пока неизвестно, насколько сильно проявляется влияние дополнительной Y-хромосомы на рождение детей с атипичным кариотипом [1,4,7].

Какие-либо серьезные физические отклонения как следствие наличия второй Y-хромосомы проявляются крайне редко, но дополнительная Y-хромосома детерминирует ряд

особенностей, присущих данным больным. Имея нормальный рост при рождении, в детском возрасте мужчины с синдромом Джейкобса растут быстрее сверстников, и, будучи уже взрослыми, они выше 75% мужчин-ровесников [1,3].

Помимо этого, некоторые мужчины с ХУУ-синдромом имеют нарушенную координацию движений, макроорхизм, макроцефалию и гипертелоризм (увеличенное расстояние между двумя частями тела, обычно глазами) [1,3].

Как правило, такие мужчины имеют гетеросексуальную сексуальную ориентацию и их половая функция не нарушена, но тем не менее описаны случаи снижения половой функции, вплоть до бесплодия, ввиду повышенного уровня гормонов, влияющих на сперматогенез и спермиогенез [4,7]. Коэффициент умственного развития (Intelligence Quotient, IQ) в пределах нормы, но часто ниже, чем у сибсов; около половины носителей имеют нарушения речи, чтения и проблемы с обучением; такие мужчины чаще остальных подвержены синдрому гиперактивности и синдрому дефицита внимания, импульсивности и эмоциональной незрелости [1,5,6]. Также у таких мужчин чаще, чем у всего остального населения, врачи диагностируют астму, аутизм и судороги [1,5,6].

Одной из множества теорий преступного поведения людей является хромосомная теория, приверженцы которой считают одним из возможных факторов преступного поведения изменение структуры или числа хромосом, к которым, в частности, относится синдром Джейкобса [2]. В среднем в каждой тысячи мальчиков рождается один с дисомией по Y-хромосоме [1,3]. Хромосомная теория, считает, что это превращает этого мальчика в сверхагрессивного «супермужчину», имеющего проблемы с законом чаще, чем здоровые мужчины [2].

Впервые предрасполагающий к преступности эффект лишней Y-хромосомы путем цитогенетических исследований был обнаружен при обследовании «трудных» заключенных специальных учреждений [1,2,6]. Заинтересованная этим фактом, Патриция Джейкобс, одна из основоположниц цитогенетики, обследовав контингент британских и датских режимных учреждений, где содержались насильники и убийцы, высказала предположение о том, что именно лишняя Y-хромосома является детерминантой агрессивного и антисоциального поведения этих заключенных [2,5]. В ходе исследования Патриция Джейкобс выявила, что при кариотипе 47, ХУУ иногда развивается очень рослый, антисоциальный и агрессивный человек [2,5]. Такие люди, как правило, рано начинают проявлять агрессивность, а некоторые впоследствии ступают на тропу преступности.

В конце 60-х годов XX века У. Прайс и П. Уотмор опубликовали статью «Преступное поведение и мужской генотип ХУУ». В ней утверждалось, что лишняя Y-хромосома в кариотипе мужчин влечет за собой повышенную агрессивность и склонность к преступной деятельности [2]. Изучая кариотипы пациентов учреждений для лиц с отставанием в развитии, имевших признаки жестокости и антисоциального поведения, У. Прайс и П. Уотмор выяснили, что 3,5% этих больных часто имели кариотип 47, ХУУ, что в 35 раз больше, чем в среднем в обществе [2].

Однако, Т. Поуледж, американский генетик, в опровержение теории Патриции Джейкобс приводил данные, утверждавшие, что тестостерон у больных мужчин находится на том же уровне, что и у здоровых [1,4,7]. Мужчины с кариотипом 47, ХУУ обладают лишь физической характеристикой – более высоким ростом, нежели обычные мужчины, – при этом других существенных отклонений в физическом плане они не имеют. Их сексуальность такая же, как и у здоровых мужчин; уровень интеллекта, более низкий, чем у здорового мужского населения, но находится в пределах нормы для контингента закрытых учреждений [1]. В среднем у одного новорожденного мальчика из тысячи встречается сочетание хромосом ХУУ, и это соотношение является постоянным, его социальное поведение никак не коррелирует с колебанием уровня агрессивной преступности насильственного типа; факт, того что эти больные имеют лишнюю Y-хромосому не предопределяет их явные и специфические отличия психики и поведения [2].

Таким образом, утверждение Патриции Джейкобс и его сторонников о том, что лишняя «мужская» хромосома является предопределяющим фактором агрессивного поведения этих заключенных, оказалось опровергнуто ввиду недостаточной статистической базы и игнорирования социальных факторов [2,4]. Ее теория способна объяснить лишь особенности индивидуального преступного поведения человека, однако не может интерпретировать преступность среди больных синдромом Джейкобса как социальный феномен, т.е. нельзя рассматривать наличие этого заболевания как непосредственную причину преступного поведения человека [2,4].

Анализ опубликованных данных показал, что лица с кариотипом 47, ХУУ не имеют существенных отличий от здоровых мужчин, за исключением ряда особенностей: высокого роста, часто встречающейся эмоциональной незрелости, макроорхизма, макроцефалии, гипертелоризма и высокой предрасположенности к астме, судорожным припадкам, расстройствам аутистического спектра, поведенческим проблемам (гиперактивность и синдром дефицита внимания) и проблемам научения (чтение и письмо) [1,3,5,6]. У

большинства больных синдромом Джейкобса сохраняется фертильность, но есть вероятность ее снижения из-за повышенного уровня гормонов, влияющих на сперматогенез [4,7]. Рождение в семье больного мужчины детей с генотипом, подобным его, вероятно настолько, насколько и в семье здорового мужчины [4,7].

### **Заключение**

Нами были изучены данные о взаимосвязи наличия дисомии по Y-хромосоме с уровнем преступности. Показано, что дополнительная «мужская» хромосома не детерминирует развитие преступных наклонностей, т.е. больные ХYY-синдромом не в 100% случаев становятся преступниками, одного наличия дополнительной Y-хромосомы для этого недостаточно, кроме кариотипа 47, ХYY, необходимы определенные социальные факторы [2]. Как правило, особенностями поведения индивидов с синдромом Джейкобса являются различного рода импульсивные действия, ввиду гиперактивности и синдрома дефицита внимания, и частые ссоры, обусловленные эмоциональной незрелостью, но не преступная или любая другая социально негативная деятельность [2,5].

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ткаченко, О.Н. Генетические корреляты агрессивности у человека // Социально-экологические технологии. – М. 2016. № 3. С. 68-86.
2. Синдром ХYY [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rarechromo.org/media/translations/Russian/XYX%20Russian%20FTNW.pdf>.
3. Bardsley, M.Z., Kowal, K., Levy, C., Gosek, A., Ayari, N., Tartaglia, N., Lahlou, N., Winder, B., Grimes, S., Ross, J.L. 47, XYX syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment // J Pediatr. 2013; 163(4):1085-1094. doi:10.1016/j.jpeds.2013.05.037.
4. Kim, I.W., Khadilkar, A.C., Ko, E.Y., Sabanegh, ES. 47,XYX Syndrome and Male Infertility // Rev Urol.2013;15(4):188-196.
5. Van Rijn,S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47, XXY, 47,XXX, 47, XYX) // Curr Opin Psychiatry. 2019; 32(2):79-84. doi:10.1097/YCO.0000000000000471.
6. Wilson, A.C., King, J., Bishop, DVM. Autism and social anxiety in children with sex chromosome trisomies: an observational study // Wellcome Open Res. 2019; 4:32. Published 2019 Sep 2. doi:10.12688/wellcomeopenres.15095.2.
7. Zhang, X., Liu, X., Xi, Q., Zhu, H., Li, L., Liu, R., Yu, Y. Reproductive outcomes of 3 infertile males with XYX syndrome: Retrospective case series and literature review // Medicine (Baltimore). 2020; 99(9):e19375. doi:10.1097/MD.00000000000019375.

***Сведения об авторах статьи:***

1. **Плотников Дмитрий Николаевич** - студент Л-109А группы лечебного факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: plotnikov.dfc@yandex.ru.
2. **Корыгина Гульназ Фаритовна** - д.б.н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: guly\_kory@mail.ru.

УДК 616

Пономарева М.А., Корытина Г.Ф.

**CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕКОТОРЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Научный руководитель д.б.н., проф. кафедры биологии БГМУ Корытина Г.Ф.  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

Обзор посвящен инновационному методу лечения онкологических заболеваний – CAR-T клеточной терапии, его способу воздействия на опухолевые клетки, преимуществам и недостаткам использования его в клинической медицине. В результате исследования подтвердилась перспективность данной методики и активное использование в ближайшем будущем, а также выявлены отрицательные моменты в виду недостаточных клинических испытаний из-за новизны технологии.

**Ключевые слова:** адаптивная иммунология, CAR-T клетки, лечение онкологических заболеваний, клеточная терапия.

Ponomareva M.A., Korytina G.F.

**CAR-T CELL THERAPY: THE PROMISING TECHNOLOGY FOR THE  
TREATMENT OF CERTAIN ONCOLOGICAL DISEASES**

Scientific supervisor d.b.n., Prof. of the Department of Biology BSMU Korytina G.F.  
*Bashkir state medical university, the faculty of general medicine, Ufa*

**Abstract**

The review is dedicated to the innovate method of cancer treatment – CAR-T cell therapy, its way of influencing tumor cells, the advantages and disadvantages of using it in clinical medicine. As a result of the research, the prospect of this technique and active use in the near future were confirmed, as well as negative aspects were identified in view of insufficient clinical trials due to the novelty of the technology.

**Key words:** adoptive immunology, CAR-T cells, treatment of oncological diseases, cell therapy.

**Введение**

В современном мире при всем обилии новейших нано-технологий и инновационного медицинского оборудования неумолимо растет количество случаев возникновения злокачественных новообразований, существенно ухудшающих качество жизни больного и приближающих его скорую смерть. По данным Международного фонда Всемирного исследования рака (World Cancer Research Fund International) эта цифра будет только расти в последующие годы (по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2050 году онкологическая заболеваемость возрастет до 24 миллионов случаев во всем мире [1], именно поэтому поиск поддерживающей терапии и, в особенности, методов лечения онкологических заболеваний на данный момент является одним из самых приоритетных направлений в медицинском сообществе XXI века. Являясь развивающейся областью науки,

онкология не стоит на месте, и уже имеет огромный арсенал способов лечения раковых больных: это и хирургические операции, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия и многие другие [12]. Относительно новым методом является иммуноонкологическая терапия: активные научные изыскания в этой сфере ведутся, начиная примерно с 70-80-х годов прошлого столетия. Отцом противоопухолевой иммунотерапии считают Вильяма Коли [13]. А уже в 2013 году в журнале «Science» результаты, полученные при использовании иммунотерапии в отношении опухолей, будут названы «прорывом года» [2].

Сейчас онкологам доступны несколько разновидностей иммунотерапии: моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек, противораковые вакцины, модуляторы работы иммунитета и клеточная иммунотерапия [14]. Однако иммунотерапия является действенным дополнением к основному виду лечения (хирургическое вмешательство или химиотерапия), она существенно повышает шансы на успешную ремиссию или выздоровление, ее не рекомендуется применять отдельно, вне комплекса с другими эффективными методами борьбы с раком [15].

Одним из новейших достижений этой области науки является инновационная терапия опухоль-специфическими Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T клеточная терапия) [27]. Ее используют при лечении таких онкологических заболеваний как, острый лимфобластный лейкоз и некоторые виды лимфом. В первый раз CAR-T клеточная терапия была одобрена в 2017 году, это перспективное направление очень быстро развивается, и на данный момент существует уже несколько ее вариантов. Такой разновидности иммунотерапии пророчат лидирующее место в лечении онкологии будущего. В основном метод применяют при наличии злокачественных опухолей у пациентов, если отсутствует эффективность других форм лечения [16].

#### **Описание метода**

CAR-T клеточная терапия или терапия Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor of T-cells) – одна из форма адоптивной иммунотерапии, являющейся прогрессивной методикой лечения некоторых онкологических заболеваний [9]. Ее основа – извлечение у человека Т-лимфоцитов, клеток, которые служат основным эффектором клеточного иммунитета, с последующим их генетическим преобразованием (введением искусственной ДНК) для того, чтобы они приобрели противоопухолевые свойства и смогли эффективней распознавать и уничтожать раковые клетки. В последующем модифицированные Т-лимфоциты вновь внедряют в организм

больного человека; то есть адаптивная иммунотерапия базируется на изменении соотношения клеток злокачественного новообразования и клеток, способных результативно их ликвидировать [3]. В результате модификации на поверхности иммунных клеток вместо привычных белков-рецепторов, появляются новые – химерные антигенные рецепторы (CAR), они могут с большой точностью распознавать опухолевые клетки, при этом внедрение этих специфических рецепторов не блокирует активность и способность лимфоцитов разрушать антиген на протяжении многих недель, за которые иммунные клетки смогут дать оперативный ответ патологическому новообразованию [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Данная методика является еще совсем новым ответвлением иммунотерапии, поэтому она находится в процессе активного изучения и улучшения технологии проведения. В связи с коротким сроком ее использования, она имеет множество недостатков и побочных эффектов, однако ее называют перспективной и подающей надежды, уже сейчас она достигает беспрецедентных успехов в эксплуатации при лечении онкогематологических заболеваний [5].

Еще одно направление в этой сфере, над которым работает огромное количество ученых – это лечение солидных опухолей, пока эффективность использования CAR-T терапии при воздействии на них во многом снижена, так как преобладает токсический эффект на организм. В дальнейшем необходимо модифицировать не только строение химерного рецептора, но и включить в использование как можно больше веществ, выделяемых генетически измененными лимфоцитами, сделать их более безопасными и надежными в использовании [5].

### **Область применения**

CAR-T клеточная терапия сейчас применяется для лечения лишь некоторых онкологических заболеваний ввиду своих специфических свойств и негативных побочных эффектов [5]. Проведено более 500 зарегистрированных клинических экспериментов, в основном в США и Китае; Так исследование CD19 CAR T-клеток продемонстрировало высокую эффективность при лечении таких онкогематологических болезней как, хронический лимфолейкоз (ХЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ) (лимфома Беркитта, первичная эффузионная лимфома, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и другие ее виды) [9].

Получены первые результаты исследований при лечении ВСМА-CAR-T клеточной терапией (В cell maturation antigen или антиген созревания В-лимфоцитов) раковых больных

с множественной миеломой, которая является одним из хронических неизлечимых заболеваний. Эта методика в лечении данного заболевания инновационная, лишь в 2021-2022 годах были одобрены два препарата, связанные с технологией CAR-T клеток, для назначения пациентам с рецидивным и рефрактерным течением (течение болезни, при котором ремиссия не получается достигнуть, так как раковые клетки остаются нейтральны к лечению, не реагируют на него) множественной миеломы: идекабтаген виклейсел (idecel) и цилтакабтаген аутолейсел (cilta-cel) [6].

Различные группы ученых начинают исследования воздействия генетически модифицированных Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором на лимфому Ходжкина (ЛХ) или лимфогранулематоз – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание [7]. По результатам исследований, проводимых на базе Многопрофильного онкологического центра Лайнберга при Университете Северной Каролины и Бэйлорского медицинского колледжа в Хьюстоне, клиническое применение CAR-T клеток на пациентах с рецидивами или с устойчивым типом лимфомы Ходжкина привело к ремиссии большинства пациентов, к тому же почти все больные показали улучшение жизненно-важных показателей [8].

Активно ведутся эксперименты и с лечением солидных опухолей (например, глиобластома, нейробластома, HER2-позитивная саркома) [9]. К сожалению, данные виды новообразований проявляют меньшую ответную реакцию на воздействие модифицированными лимфоцитами [5].

### **Технология**

Иммунная система – неотъемлемая часть здорового человеческого организма; именно от ее работоспособности, активности и степени реактивности зависит эффективность ответа на чужеродный патогенный антиген (например, на биологически активные вещества, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности вирусов, бактерий или паразитов). К опасным для организма антигенам относятся также и специфические вещества, способные вызвать иммунную реакцию, которые выделяются опухолевыми клетками [17].

Известно, что при появлении злокачественного новообразования лимфоциты могут распознавать и реагировать на этот патогенный процесс. Можно выделить целых три функции иммунной системы во время противодействия распространению метастаз и уничтожения опухолевых клеток. Во-первых, она защищает организм от вирусов, которые индуцируют проявление опухоли (а это такие вирусы как, вирус папилломы человека, герпес-вирус Эпштейна-Барр, вирусы гепатита В или С и так далее), замедляя их

распространение или вовсе не давая им достигнуть своей цели. Во-вторых, клетки иммунной системы могут быстро устранить начавшийся воспалительный очаг, тем самым они уничтожают благоприятную среду для размножения и пролиферации зловредных раковых клеток. Третье и самое основное – лимфоциты могут распознавать и уничтожать непосредственно опухолевые клетки, однако при ослабленности организма различными факторами (например, наличие вируса иммунодефицита человека, недавно перенесенная трансплантация органа или тканей – вследствие искусственного понижения ответной реакции организма на чужеродный материал), а иногда и в относительно здоровом теле клетки иммунной системы подавляются при возникновении новообразования, так как оно обладает специфичными свойствами, угнетающими активность таких клеток [10]. В самом иммуноредктировании выделяют три стадии: элиминация, равновесие и ускользание. Третья фаза наступает тогда, когда лимфоциты не могут сдерживать разрастание метастаз, и опухоль становится клинически очевидной и заметной при обследованиях [18].

Иммунотерапия при онкологических заболеваниях сейчас является стратегически важным, прогрессивным и перспективным направлением в медицине будущего. Отраслью этой науки выделяют CAR-T клеточную терапию. В настоящее время CD19 и BCMA являются наиболее распространенными мишенями для генномодифицированных Т-лимфоцитов [25].

На мембране клетках человека расположен специфический комплекс белков – молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-I или major histocompatibility complex), еще его называют «молекулярным паспортом» клетки, его функция состоит в том, чтобы клетки могли отличать свое от чужого посредством «выпячивания» на поверхности мембраны фрагментов пептидов, случайно захваченных самой клеткой [3]. Стартом специфического иммунного ответа является захват опухолевых антигенов антигенпредставляющими клетками (дифферон макрофагов, активированные В-лимфоциты и многие другие клетки), они имеют главный комплекс гистосовместимости 2-го класса (МНС-II) и способность к поглощению чужеродных клеток (фагоцитоз). Части мертвых опухолевых клеток захватом поглощаются антигенпредставляющими клетками, затем вследствие выделения антигенной детерминанты, которая соединяется с МНС-II и вместе с ним экспрессируется на поверхности мембраны захватившей клетки для дальнейшего взаимодействия с Т-хелперами и Т-супрессорами [3].

Доступные в настоящее время CAR T-клеточные методы лечения подбираются для каждого отдельного пациента. Их получают путем сбора Т-клеток у пациента и

реинжиниринга их в лаборатории для получения на их поверхности белков, называемых химерными антигенными рецепторами, или CARs. CAR распознают и связываются со специфическими белками, или антигенами, на поверхности раковых клеток [26]. Фрагмент вне клетки представляет собой scFv-фрагмент антитела, а часть, которая находится в клетке, является фрагментом Т-клеточного рецептора. Функция первого – распознать заданную мишень, а конкретно опухолевую клетку, второй части – активировать лимфоцит, не угнетая его функций.

CAR-T клетки могут получать двумя способами: *in vivo/in situ* и *in vitro*.

В первом случае в организм человека вводят специальные наночастицы (один тип кодирует мышинный 194-1BBz CAR, а другой – гиперактивную iPB7-транспозазу) в кровь, они захватываются путем эндоцитоза Т-лимфоцитами и заставляют их экспрессировать химерный антиген, затем клетки иммунной системы превращаются в модифицированные CAR-T клетки. Однако такой способ относительно новый, и еще не используется на людях, первое клиническое исследование было проведено на мышинной модели В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, результаты показали положительный результат, поэтому их планируют ввести в практику, но позже, после продолжительного этапа клинических испытаний [11].

Второй способ более распространенный и используемый в реальной практике. Метод «в пробирке» используется врачами для лечения пациентов и учеными в клинических испытаниях. Т- лимфоциты CD-8 извлекаются из организма человека, в обычных условиях им необходимо сильный главный комплекс гистосовместимости 2-го класса на поверхности мембраны, однако при патологиях, а в частности при опухолях, активность МНС зачастую снижена [19]. Но при их генной реконструкции этот недостаток устраняется химерным антигеном с высокой заданной специфичностью, не нуждаясь в молекулах комплекса гистосовместимости 1-го класса. Из-за этого действие CAR-T клеток распространяется только против поверхностных антигенов злокачественного образования (CD-19, CD-20, CD-22, CD-30, CD-138, BCMA, CLL-1), к тому же такие клетки могут распознавать антигены небелковой природы. Технология заключается из нескольких этапов: первый этап – Т-лимфоциты собирают из взятой крови с помощью лейкофереза с последующим аферезом, второй этап – трансдуцирование клеток векторами генов загрузки CAR, введенными искусственно, заключительный этап – пролиферация модифицированных лимфоцитов, их очистка и тщательная проверка перед инфузией обратно в кровь пациенту [3].

### **Преимущества метода**

Несмотря на сравнительно небольшую базу данных с клиническими исследованиями, уже сейчас можно выделить несомненные достоинства метода CAR-T клеточной терапии по сравнению с действием аутологичных иммунных клеток.

CAR-T клетки обладают высокой специфичностью к распознаванию опухолевых клеток по сравнению с обычными, негенномодифицированными Т-лимфоцитами, вследствие этого повышается эффективность усиленного уничтожения злокачественных новообразований [20].

Отмечено колоссальное возрастание числа ремиссий и положительных изменений при агрессивных лимфомах. Мы говорим не о 2-3-х процентах пациентов с улучшениями, а о десятикратном росте частоте выздоровления и ремиссии при данном онкологическом заболевании. К тому же показатель смертности от него снизился примерно на 70 процентов, что поистине является прорывом в противоонкологической терапии [21].

Главным преимуществом Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором является то, что им для распознавания чужеродных опухолевых антигенов, не обязательно наличие главного комплекса гистосовместимости, а также они могут распознавать патогенную клетку путем узнавания небелковых рецепторов. Уничтожение опухолевых клеток при таком методе осуществляется посредством цитотоксических эффекторных механизмов [22].

Внедрение дополнительных компонентов в структуру антигенного распознавателя (в случае CAR-T клеток – химерного) позволяет увеличить стабильность иммунного ответа Т-лимфоцитов и процессов жизнедеятельности с продолжительностью жизни у таких клеток. Вместе с введением новых фрагментов растет и индекс показателя синтеза цитокинов, которые стимулируют иммунный ответ [3].

Все эти сведения позволяют выделить CAR-T методику как прогрессивную и перспективную технологию лечения онкологических заболеваний, которая в ближайшем будущем войдет в линию лидеров препаратов, использующих в борьбе со страшным приговором для любого человека – раком.

### **Недостатки метода**

Несмотря на очевидные преимущества метода CAR-T клеточной терапии, приведенные выше, такая технология имеет и свои недостатки – недоработки в виду новизны введения данного лечения и отсутствия достаточных знаний по теории с практикой. Ведутся активные клинические испытания для повышения безопасности и эффективности метода.

Основными осложнениями являются следующие проявления: нейротоксичность, В-лимфопения и так называемый синдром цитокинического шторма [21].

Одной из самых главных опасностей в использовании иммунотерапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором на данный момент предстает высокая токсичность таких клеток, влекущая за собой и неврологическую симптоматику, а также гипертермию, гипотензию, учащенное сердцебиение, большую нагрузку на сердце и внутренние органы, нарушение их функций. Но более опасны именно неврологические проявления – судорожные сокращения, энцефалопатия, нарушение когнитивных функций, и кроме того – отек головного мозга [24].

В-лимфопения также довольно частый негативный побочный эффект от лечения. В-лимфопения характеризуется уничтожением В-лимфоцитов, недостаточность в этом типе иммунных клеток провоцирует гипогаммаглобулинемию. Но в сравнении с другими патогенными явлениями этот синдром легко можно скорректировать введением иммуноглобулинов, состояние пациента при этом относительно просто выравнивается до стандартных, нормальных показателей [21].

Синдром выброса цитокинов довольно распространен при лечении пациентов модифицированными Т-лимфоцитами. Риск развития тяжелой степени такого синдрома составляет около 25 процентов, у больных развивается тяжелая лихорадка, температура при этом поднимается достаточно высоко – выше отметки в 39 градусов Цельсия, подскакивает артериальное давление, в самом крайнем случае развивается шок с полиорганной дисфункцией, но такое случается очень редко [23].

Нельзя не упомянуть и еще один существенный недостаток лечения CAR-T клетками для самих больных – их слишком высокая стоимость для среднестатистического человека.

### **Заключение**

Итак, CAR-T клеточная терапия является поистине перспективным методом лечения некоторых тяжелых онкологических заболеваний (конкретно – острого лимфобластного лейкоза, некоторых видов неходжинских лимфом), противодействие другим опухолям находится в стадии активной модерации и модификации, но первые клинические испытания уже показывают положительные результаты (например, лечение лимфомы Ходжкина или лимфогранулематоза и солидных опухолей). Методика базируется на изъятии Т-лимфоцитов, иммунных клеток человека, создающих клеточный иммунитет, их генном изменении (вживлении специфического химерного антигенного рецептора, способного более эффективно распознавать антиген раковых клеток, не нуждающегося в главном комплексе гистосовместимости (МНС)) и обратным введением их в организм больного. Есть и другой

метод – *in situ*, то есть в организм пациента вводят специальные наночастицы, которые впоследствии захватываются аутологичными Т-лимфоцитами, и они превращаются в CAR Т-лимфоциты. Стоит сказать, что первый метод применяется на практике гораздо чаще второго, последний находится на стадии разработки и испытаний его показателей вживляемости.

Коэффициент полезности данной технологии довольно высок и показывает положительные результаты на практике – существенно повышается число ремиссий и излечения от опухолевых заболеваний, увеличивается процентное содержание выживаемости среди больных. В общем, Т-лимфоциты активнее распознают патогенные антигены, выделяемые злокачественными новообразованиями, и более плодотворно уничтожают их. Однако негативные аспекты имеют место быть, пока свое влияние имеют множество опасных побочных эффектов – такие как, высокая нейротоксичность, В-лимфопения, синдром цитокинического шторма и высокая стоимость проведения лечения CAR-T клетками/их недоступность для широкого спектра опухолевых пациентов. Поэтому иммунная клеточная терапия пока остается на стадии клинических испытаний и поэтапного введения в обычную медицинскую практику. Но по прогнозам ученых, совсем скоро CAR-T клеточная терапия будет успешно справляться с лечением больных с онкологическими заболеваниями, расширит свой спектр действия, безопасность и эффективность такой терапии возрастет, а негативные побочные эффекты будут преодолены.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Голивец, Т.П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке / Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко // Сетевой журнал «Научный результат». 2015. Т. 1. № 4(6). С. 2.
2. Моисеенко, В.М. История иммунотерапии рака / В.М. Моисеенко, Н.М. Волков // Практическая онкология. 2016. Т. 17. № 2. С. 54.
3. Павлова, В.Ю. Биотехнология CAR-T и новые возможности лечения опухолевых заболеваний / В.Ю. Павлова, Е.С. Ливадный // Клиническая онкогематология. 2021. 14[1]:149-156.
4. Горчаков, А.А. Химерные антигенные рецепторы для адаптивной Т-клеточной терапии / А.А. Горчаков, С.В. Кулемзин, О.Ю. Волкова, К.О. Баранов, С.В. Гусельников, А.М. Сократян, В.В. Кузнецова, А.В. Таранин // Материалы конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». 2016. Т. 15. № 1. С. 25-26.
5. Ершов, А.В. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям / А.В. Ершов, Г.В. Демьянов, Д.А. Насруллаева, Е.Р. Радкевич, В.Т. Долгих, Н.В. Сидорова, Т.Т. Валиев, М.М. Ефимова,

- Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов, М.В. Киселевский, З.Ш. Манасова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. С. 86.
6. Семочкин, С.В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022 / С.В. Семочкин // Клиническая онкогематология. 2023. 16(1):1-13.
7. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Лимфома Ходжкина / Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России", региональная общественная организация "Общество онкогематологов", некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество", региональная общественная организация Национальное общество детских гематологов и онкологов // Клинические рекомендации. 2020. № 17/2-3-4. С. 7.
8. Аджиева, А. CAR-T лечит лимфому Ходжкина / Аджиева А. // Научно-популярный журнал «Вечная молодость». 2020. С. 1-3.
9. Кувшинов, А.Ю. Современные представления о CAR-T клеточной терапии / Кувшинов А. Ю., Волошин С. В., Кузьева А. А., Шуваев В. А., Михалева М. А., Мартынкевич И. С., Чечеткин А. В., Бессмельцев С. С. // Вестник гематологии. 2019. Т. 15. № 2. С. 4-11.
10. Кадагидзе, З.Г. Иммунная система и рак / З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова // Практическая онкология. 2016. Т. 17. № 2. С. 63.
11. Глуханюк, Е. CAR-T-клетки, получаемые *in situ* (*in vivo*), — путь к удешевлению и широкодоступности технологии? / Е. Глуханюк, А. Панов // Биомолекула. 2017. С. 1-5.
12. Копосов, П. Методы лечения рака / П. Копосов // Статьи врачей клиники ЕМС о заболевании, диагностике и лечении. 2015. С. 1-2.
13. Козлов, И.Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня и завтра / И.Г. Козлов, М. А. Тимаков // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 4. С. 140.
14. Непомнящих, Т.С. Краткий обзор клинических испытаний средств иммунотерапии онкологических заболеваний / Т.С. Непомнящих, Антонец Д.В., Максютков Р.А // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 2, С. 127-144.
15. Дядина, К.С. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний / К.С. Дядина, А.М. Земсков, Т.А. Бережнова, М.Д. Михайлова, В.А. Земскова, Г.В. Добросоцких // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 82.
16. Добренков, К.В. Инновационные достижения в области онкологии / К.В. Добренков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. Т. 4. С. 11-13.
17. Цыган, В.Н. Иммунная система против рака / В.Н. Цыган // В помощь лектору. 2004. Т. 3. С. 68.
18. Беляев, Н.Н. Иммунорегуляторные клетки как потенциальные биомаркеры рака / Н.Н. Беляев, Ю.В. Перфильева, Е.О. Остапчук, В.А. Абрамова, Н. Абдолла // Вестник. 2016. № 3. С. 185.
19. Кузнецова, С.А. Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена СРТА у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой / С.А. Кузнецова, В.Л. Сурин, Я.К. Мангасарова, Т. Ю.

- Новикова, Л.А. Гребенюк, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, О.С. Пшеничникова, А.М. Сергеева, Т.Н. Обухова // Клиническая онкогематология. 2021. 14[2]:173-8. С. 173.
20. Омеляновский, В.В. Регистрация первых CAR-T технологий в мире: уроки для России / В.В. Омеляновский, Т.П. Безденежных, Т.С. Тепцова, Н.З. Мусина, Л.С. Мельникова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020. № 2(40). С. 18-20.
21. Штыров, Е.М. CAR-T клеточная терапия как современный метод лечения онкологических заболеваний / Е.М. Штыров, Р.А. Зотов, А.В. Лапштаева // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. С. 3-4.
22. Грибкова, И.В. CAR T-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза: обзор литературы / И.В. Грибкова, А.А. Завьялов // Клиническая онкогематология. 2021. 14[2]:225-30. С. 226.
23. Щекина, А.Е. Осложнения после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором у взрослых / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, О.А. Гаврилина, З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова, М.А. Масчан // Gene and cellular therapy. 2021. Т. 10. С. 110.
24. Щапкова, М.М. Лечение онкологических заболеваний с помощью Т-клеточной терапии / М.М. Щапкова, В.А. Кондрашов, М.Г. Пугачева // Science time. 2020. С. 19.
25. Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. Front Immunol. 2022. P. 1-2.
26. National Cancer Institute / CAR-T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers // Cancer Treatment. 2022. P. 1-2.
27. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. Blood Rev. 2019. P. 45-55.

***Сведения об авторах статьи:***

3. **Пономарева Марина Александровна** - студент Л-109Б группы лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: marina-ponomareva-2004@mail.ru.
4. **Корытина Гульназ Фаритовна** - д.б.н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: guly\_kory@mail.ru

УДК 612.223; 612.275:

Ризоева О.А., Холбегов М.Ё.

**КОРЕЛЯЦИЯ ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИХ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ  
РЕГИОНОВ ТАДЖИКИСТАНА**

*ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,  
Таджикистан*

**Резюме**

В статье авторами рассмотрены корреляция дерматоглифических и антропометрических показателей у студентов, обучающихся из различных регионов Таджикистана. Авторы полагают, что научных исследований, посвященных изучению корреляция дерматоглифических и антропометрических показателей у студентов, обучающихся из различных регионов Таджикистана, практически отсутствуют. —Использовали дерматоглифический в частности дактелоскопический и антропометрический методы. Во многих исследованиях, в том числе и проведенных нами, была выявлена корреляция папиллярных узоров подушечек пальцев рук и типы конституций студентов, слабая корреляция папиллярных узоров подушечек пальцев рук и некоторых антропометрических показателей. При более тщательном анализировании антропометрических и дерматоглифических данных, можно найти больше информации об их корреляции для продольных и поперечных параметров тела.

**Ключевые слова:** дерматоглифика, папиллярные узоры, высокогорье, среднегорье, низкогорье.

Rizaeva O.A., Kholbegov M.Uo

**CORRELATION OF DERMATOGLYPHIC AND ANTHROPOMETRIC  
INDICATORS IN STUDENTS STUDYING FROM VARIOUS REGIONS OF TAJIKISTAN**

*State Educational Institution “Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino”,  
Tajikistan*

**Abstract**

In the article, the authors consider correlations of dermatoglyphic and anthropometric indicators in students studying from different regions of Tajikistan. The authors believe that there are practically no scientific studies devoted to the study of the correlation of dermatoglyphic and anthropometric indicators among students studying from different regions of Tajikistan. Dermatoglyphic, in particular, fingerprinting and anthropometric methods were used. In many studies, including those conducted by us, the correlation of papillary patterns of finger pads and types of constitutions of students was revealed, a weak correlation of papillary patterns of finger pads and some anthropometric indicators. With a more thorough analysis of anthropometric and dermatoglyphic data, more information can be found about their correlation for longitudinal and transverse body parameters.

**Key words:** dermatoglyphics, papillary patterns, highlands, midlands, lowlands.

**Актуальность**

Изучение дерматоглифических показателей и их взаимосвязи с другими частными конституциями, неотрывно связанными между собой, находятся в определенных соотношениях [1,2].

В последние годы уделяется большое внимание исследованиям, касающимся изменениям морфофункционального состояния организма студентов, прибывших из различных регионов Республики Таджикистана, в различные периоды их обучения в Вузах [3,4].

Надо отметить, что антропометрические и дерматоглифические показатели на основе системного подхода, описания механизмов перестройки жизнедеятельности всех систем организма к учебным нагрузкам в Вузе у студентов, прибывших из различных климато-географических регионов Республики Таджикистан, недостаточно изучены. В связи с этим, вопросы изучения вышеперечисленных показателей у студентов являются актуальными.

### **Цель исследования**

Изучить взаимосвязь некоторых дерматоглифических и антропометрических показателей у студентов, обучающихся из различных регионов Республики Таджикистан.

### **Материалы и методы исследования**

Материалом для данного исследования были студенты-добровольцы, прибывшие на учебу из различных регионов Таджикистана в ГОУ «ГГМУ имени Абуали ибни Сино».

Отпечатки пальцев были определены по методике Г. Каминса и Ч. Мидло. Полученные данные обрабатывались согласно методу Т.Д. Гладковой; Г.Л. Хить, И.Г. Широбокова и И.А. Слаболубова. Для проведения исследования была использована типографская краска и валик.

### **Результаты исследования**

Результаты исследования признаков показали, что у юношей из низкогорных, среднегорных и высокогорных регионов РТ наиболее часто обнаруживались следующие виды папиллярных узоров: W-узоры - (168%, 138% и 63.4% соответственно), тогда как, среди девушек из этих же регионов, этот тип папиллярных узоров чаще встречается у высокогорных и среднегорных- (63.4% и 51.8%) по сравнению с низкогорными- (27%). Также частым типом папиллярных узоров является L<sub>1</sub> среди низкогорных, среднегорных, так и у высокогорных юношей (129%, 113% и 64,4% соответственно), у девушек этот тип узоров преобладает среди среднегорцев и низкогорцев, по сравнению с высокогорцами – (67,7%, 33% и 8,3%). Наиболее редкими типами папиллярных узоров являются L<sub>w</sub>- L<sub>r</sub>, которые у высокогорцев обоих полов проявляются одинаково - (0.36%), у низкогорцев (юноши - 4,3%, у девушек - 0%), более выражено проявляется у среднегорцев обоих полов (юноши-8,3% и девушек-4,3% соответственно) (табл. 1).

**Таблица 1**

**Основные статистические характеристики типов папиллярных узоров у  
 обследованного контингента студентов (n=150)**

Тип узора	Р (%)					
	Высокогорье		Среднегорье		Низкогорье	
	юноши n=25	девушки n=25	юноши n= 25	девушки n= 25	юноши n= 25	девушки n= 25
A	12.3%	1.8%	7.9%	1.4%	5.4%	1.4%
Lu	64.4%	8.3%	113%	67.7%	129%	33%
Lr	3.2%	1%	6.5%	1.4	4.3%	-
Lw	0.36%	0.36%	8.3%	2.5	4.3%	-
W	63.4%	8.6%	138%	51.8	168%	27%

Примечание: Р- частота встречаемости признака (%), n-общее количество обследуемых

Промежуточное положение по частоте встречаемости занимают А-узоры у юношей из высокогорья, среднегорья и низкогорья (12,3%, 7,9% и 5,4% соответственно). Этот папиллярный узор более выражен у девушек из высокогорья, в других группах имеет одинаковый результат. В процессе исследования отмечено различие частоты признаков у представителей различных групп.

Вероятно, установленный факт — это отражение того, что региональные факторы, такие как климатические, географические и экологические, более сильнее влияют на дерматоглифический фенотип. В определенном регионе, накапливаются признаки, которые относятся к определённой дерматоглифической конституции. Надо отметить, что её границы не стираются у представителей разных среднегорных групп.

В настоящее время использование более конкретных методических приёмов позволяет выявить ряд существенных различий дерматоглифических признаков между студентами из высокогорья и низкогорья. Если сравнивать частоту встречаемости дерматоглифических признаков на обеих руках, с учётом номера пальца, то обнаруживается, что у студентов из высокогорья чаще всего отмечаются двойные петли или сложные формы завитковых узоров – Lw на большом пальце правой руки, а на большом пальце левой руки -А-узор.

У юношей, родившихся и проживающих в высокогорных регионах, по сравнению с коренным населением среднегорья и низкогорья, антропометрические показатели в среднем статистически ( $p \leq 0,05$  достоверно) были меньше: вес на 1-3 кг, рост на 5,3 -5,7 см, обхват груди на 2,2-2,7 см, обхват плеча и предплечья на 0,5-1 см, обхват бедра на 0,5-1,5 см и голени на 1,3-1,6 см. В противоположность этому

некоторые показатели, такие как окружность головы - на 4,1 см и продольный размер головы на 1,1 см у юношей из высокогорья по сравнению со среднегорьем были больше.

У девушек всё было иначе: антропометрические показатели в среднем статистически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) больше: вес на 5,6-6 кг, длина тела на 2,3– 1,3 см, обхват груди - на 2,6-7,6 см, окружности головы - на 0,1-0,3 см, поперечный размер головы у высокогорцев по сравнению с низкогорьем на 3,5 см больше, а окружность плеча на - 1-1,4 см, предплечья - на 0,6 см и бедра - на 0,5-1,3 см были больше, а обхват голени - на 1,2-0,3 см были меньше.

Таким образом, было выявлено более выраженное отличие антропометрических и дерматоглифических характеристик между высокогорными и низкогорными жителями обоих полов данных регионов. Существование предположения о минимальной выраженности дерматоглифических и антропометрических различий между высокогорными и среднегорными жителями Таджикистана, является исключительно результатом того, что жители, которые проживают в среднегорных регионах, причисляют себя к жителям высокогорных регионов.

На последующем этапе была выявлена двухсторонняя связь между дерматоглифическими и также антропометрическими показателями. Помимо этого, в связи с тем, что между дерматоглифическими показателями у студентов из высокогорных, среднегорных и низкогорных регионов, где была меньшая степень различий, их выборки были предварительно объединены, что позволило повысить репрезентативность анализируемой выборки.

Согласно статистическим данным значения коэффициентов взаимосвязи, среди первоначальных дерматоглифических и антропометрических признаков были достоверными ( $p \leq 0,05$ ) и часто эти значения достигают 0,15, и это связано тем, что их значимая линейная соединение не в полностью соответствует литературным данным.

Обращает на себя внимание то, что дерматоглифические показатели являются более стабильны и в большей степени коррелирует с окружностями предплечья и голени, а с окружностями плеча, бедра и других параметров коррелируют в меньшей степени. Поскольку линейная корреляция среди изученных комплексов параметров является слабой, то был применён качественный анализ для того, чтобы выявить дерматоглифические маркеры в разных группах нормального физического развития. Данные частоты дерматоглифических признаков в альтернативных группах, которые сформировались на основе данных антропометрии были подвергнуты сравнению.

Также было выявлено, что в группе юношей из низкогорных, среднегорных и высокогорных регионов, имеющих рост выше среднего арифметического по сравнению с группой юношей из среднегорных и высокогорных регионов, где рост тела ниже среднего арифметического значения, чаще отмечаются сложные формы завитков, или двойные петли-Lw или L<sub>2</sub> (7%), а в редких случаях наблюдаются радиальные петлевые узоры пальцев рук -Lr (2-1%) у представителей из среднегорных и низкогорных регионов.

Несколько иная ситуация отмечается у девушек из низкогорных, среднегорных регионов с длиной тела выше среднего арифметического по отношению к выборке девушек из среднегорных и низкогорных регионов, которые имели рост тела меньше среднего арифметического значения. Здесь чаще наблюдаются ульнарные петлевые узоры -Lu (9%), W-узоры (9%), но реже во всех группах наблюдаются Lw или L<sub>2</sub> (0-1%), Lr (1%), A (2%).

У юношей из высокогорья в общем с низкими средними арифметическими значениями антропометрических показателей, по сравнению с лицами из среднегорья и низкогорья, чаще наблюдаются L-узоры на правой руке, W-узоры на левой руке, но A-узоры у всех групп встречаются на обеих руках (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Сравнительные данные основных папиллярных узоров у высокогорных, среднегорных и низкогорных исследуемых групп (n=150)**

Тип узора	М						Мах						Min					
	Высоко горье		Средне Горье		Низко Горье		Высоко горье		Средне Горье		Низко горье		Высоко горье		Средне горье		Низко Горье	
A	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ	ЮН	ДЕВ
		5.6	1.5	2	2.5	2	1	9	3	5	4	7	1	1	-	1	1	1
Lu	5.2	5.3	4.7	5.7	5.1	6.4	10	3	10	10	10	10	1	3	1	3	1	1
Lr	4	1	1.3	2.6	1.5	-	4	1	2	4	3	-	4	1	1	1	1	-
L <sub>w</sub>	1	-	1.9	2.7	2	-	1	-	8	6	3	-	1	-	1	1	1	-
W	5.2	6.3	5.7	4.5	5.1	5.6	10	7	10	10	10	10	1	6	1	1	1	1

Примечание: n-общее количество обследуемых

У девушек из высокогорья с высокими средними арифметическими значениями массы тела и роста по сравнению с лицами из среднегорья, чаще наблюдаются L-узоры

на левой руке, W-узоры на правой руке, у низкогорцев L - W узоры чаще наблюдаются на левой руке, но A-узоры у всех групп почти отсутствуют.

Во многих исследованиях, в том числе и проведенных нами, была выявлена корреляция папиллярных узоров и типы конституций студентов, слабая корреляция папиллярных узоров и некоторых антропометрических показателей. При более тщательном анализировании антропометрических и дерматоглифических данных, можно найти больше информации об их корреляции для продольных и поперечных параметров тела.

Среди здоровых юношей и девушек из высокогорья, среднегорья и низкогорья, которые проживают в разных климато-географических регионах Республики Таджикистан, были проведены исследования и предложена характеристика основных дерматоглифических и антропометрических показателей. Выяснилось, что различия между типами папиллярных узоров рук студентов, характерные для низкогорных, среднегорных и высокогорных районов, которые родились и проживают в этих исследуемых районах, высокие и, вероятно, являются результатом различной адаптации данных групп к разным климато-географическим и также экологическим условиям.

### **Выводы**

Таким образом, результаты исследования показывают, что у студентов из высокогорных регионов по сравнению со студентами из низкогорных регионов, отличия антропометрических параметров по продольным и по широтным характеристикам были более выраженными и стабильными. Среди дерматоглифических и антропометрических параметров может наблюдаться показатель нормального развития для юношей и девушек в возрасте 17-21 лет в пределах исследуемого региона, и линейная корреляция изменчивости дерматоглифических и антропометрических признаков, которая статистически достоверна ( $p \leq 0,05$ ). Эти данные имеют ценность для выявления персонала в судебной, медицинской, а также в криминалистической практике.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Мазур Е.С. Дерматоглифика в исследованиях личности: криминалистический и судебно-медицинский аспекты / Е.С. Мазур. – Томск: Издательский Дом ТГУ, 2014. – 150 с.
2. Ригонен В.И. Особенности дерматоглифики карел и русских, проживающих в Республике Карелия / В.И. Ригонен, А.П. Божченко // Проблемы судебной медицины, экспертизы и права. Порожденко: Сб. науч. тр. / Краснодар, 2015. – №5. – С. 78–81.
3. Севрюкова Г.А. Экология. Адаптация. Человек: монография / Г.А. Севрюкова, Ю.Н. Картушина, В.Ф. Желтобрюхов – ВолгГТУ. – Волгоград. – 2018. – 75 с.

4. Hootman K. C. Longitudinal changes in anthropometry and body composition in university freshmen /K. C. Hootman., K. A. Guertin., P. A. Cassano // Journal Am Coll Health. –2017. – V. 65(4). – P. 268–276.

*Сведения об авторах статьи:*

**1. Ризоева Ойбири Азизкуловна** - к.б.н., доцент, кафедры медицинской биологии с основами генетики ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». г.Душанбе ул. Сино 29. e-mail: Oybibi Rizoeva -72@mail.ru.

УДК 616.248

Савельева О.Н.<sup>1</sup>, Карунас А.С.<sup>1,2,3</sup>, Власова А.О.<sup>1</sup>, Ахмадуллина А.Р.<sup>3</sup>, Загидуллин Ш.З.<sup>2</sup>,  
Эткина Э.И.<sup>2</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>1,2,3</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ МИКРОРНК И ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ МИКРОРНК В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ИНДИВИДОВ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

<sup>1</sup>*Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук, г. Уфа*

<sup>2</sup>*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

<sup>3</sup>*Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа*

### Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных хронических заболеваний многофакторной природы, которое формируется при взаимодействии генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов. МикроРНК представляют собой короткие некодирующие РНК, способные регулировать экспрессию генов путем связывания с РНК-мишенью и вызывать деградацию мРНК или репрессию трансляции. МикроРНК участвуют во многих биологических процессах, включая формирование иммунного ответа, дифференцировку и развитие клеток. Целью данной работы явился анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов микроРНК и генов, включающих сайты связывания микроРНК с мишенью (rs2961920 гена *MIR3142HG*, rs12623041 гена *MIR4435-2HG*, rs11614913 гена *MIR196A2*, rs6917 гена *PHB1*, rs6840077 гена *FAM114A1*, rs2240193 гена *RPH3A*, rs638590 гена *TMEM30A*) с развитием БА у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из Республики Башкортостан. Выбор полиморфных локусов для исследования был основан на опубликованных данных, свидетельствующих об ассоциации полиморфных вариантов генов микроРНК с развитием БА, а также информации из базы данных MiRNASNPv3, подтверждающей наличие в выбранных полиморфных вариантах сайтов связывания микроРНК, ассоциированных с развитием БА. В качестве материала исследования использованы образцы ДНК 370 больных БА и 380 индивидов контрольной группы русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан. При сравнительном анализе частот аллелей исследованных полиморфных локусов обнаружена ассоциация аллеля rs6917\*А гена *PHB1* с развитием БА у русских, аллеля rs6840077\*С гена *FAM114A1* с развитием БА у татар, аллелей rs12623041\*Т гена *MIR4435-2HG* и rs2240193\*С гена *RPH3A* с развитием БА у башкир. В целом, результаты исследования свидетельствуют о роли гена *MIR4435-2HG* и генов-мишеней микроРНК (*PHB1*, *FAM114A1* и *RPH3A*) в патогенезе БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, микроРНК, полиморфный вариант, ассоциация.

Savelieva O.N.<sup>1</sup>, Karunas A.S.<sup>1,2,3</sup>, Vlasova A.O.<sup>1</sup>, Ahmadullina A.R.<sup>3</sup>, Gatiyatullin R.F.<sup>2</sup>,  
Etkina E.I.<sup>2</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>1,2,3</sup>

## STUDY OF THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF MICRORNA AND MICRORNA TARGET GENES IN ASTHMA DEVELOPMENT IN INDIVIDUALS FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

<sup>1</sup>*Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy  
of Sciences, Ufa*

<sup>2</sup>*Bashkir State Medical University, Ufa*

<sup>3</sup>*Ufa University of Science and Technology, Ufa*

Bronchial asthma (BA) is one of the common chronic diseases of multifactorial nature formed by the interaction of genetic, epigenetic and environmental factors. MicroRNAs are small noncoding RNAs capable of regulating gene expression by binding to the target RNA. It can also cause mRNA degradation or repression of translation. MicroRNAs are involved in many biological processes, including the formation of the immune response, cell differentiation and development. The aim of this work was to carry out an association analysis of polymorphic variants of microRNA genes and microRNA-target genes (rs2961920 of the *MIR3142HG* gene, rs12623041 of the *MIR4435-2HG* gene, rs11614913 of the *MIR196A2* gene, rs6917 of the *PHB1* gene, rs6840077 of the *FAM114A1* gene, rs2240193 of the *RPH3A* gene, rs638590 of the *TMEM30A* gene) with asthma development in individuals of Russian, Tatar and Bashkir ethnicity from the Republic of Bashkortostan. The selection of polymorphic loci for the study was based on published data suggesting the association of polymorphic variants of microRNA genes with asthma development, as well as information from MiRNASNPv3 databases confirming the existence of microRNA binding sites associated with asthma development in the selected polymorphic variants. DNA samples from 370 asthma patients and 380 control subjects of Russian, Tatar, and Bashkir ethnicity living in the Republic of Bashkortostan were used as the study material. A comparative analysis of the allele frequencies of the studied polymorphic loci revealed an association of the rs6917\*A allele of the *PHB1* gene with asthma development in Russians, the rs6840077\*C allele of the *FAM114A1* gene with asthma development in Tatars, the rs12623041\*T allele of the *MIR4435-2HG* gene and rs2240193\*C allele of the *RPH3A* gene with asthma development in Bashkirs. Overall, the results of the study suggest a role of the *MIR4435-2HG* gene and microRNA target genes (*PHB1*, *FAM114A1* and *RPH3A*) in asthma pathogenesis.

**Key words:** bronchial asthma, microRNA, polymorphic variant, association.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, распространенность БА в мире составляет около 300 миллионов человек. Воспаление дыхательных путей при БА запускает такие процессы, как образование слизи, ремоделирование дыхательных путей и гиперреактивность бронхов, приводящие к проявлению симптомов заболевания [4]. БА снижает качество жизни пациентов и влечет за собой большие прямые и косвенные экономические затраты. Физические последствия БА могут варьировать от периодически беспокоящего кашля до угрожающей жизни неспособности дышать. Наследуемость БА составляет от 55% до 74% у взрослых и достигает до 90% у детей [3].

В настоящее время все большее число исследований БА посвящено изучению эпигенетических модификаций генома, которые в совокупности называются эпигеномом. Модификации эпигенома опосредуют эндогенное или экзогенное воздействие окружающей среды на развитие иммунитета. Особый интерес представляют собой исследования, посвященные анализу роли микроРНК в патогенезе АЗ. МикроРНК - это небольшие некодирующие РНК длиной 22-25 нуклеотидов, действующие через комплексы РНК-

индуцированного сайленсинга для посттранскрипционного регулирования мРНК, содержащих комплементарные последовательности [7]. Высокостабильные циркулирующие микроРНК содержатся в биологических жидкостях, включая периферическую кровь, и являются потенциальными биомаркерами для диагностики, прогноза и мониторинга заболеваний. В ряде исследований показано, что микроРНК дифференциально экспрессируются у больных АЗ по сравнению с контрольной группой и оказывают иммунорегуляторное действие [8].

Выявлен ряд полиморфных вариантов генов микроРНК, генов биогенеза микроРНК и полиморфных локусов, локализованных в сайтах связывания микроРНК, влияющих на экспрессию генов мишеней и способность взаимодействия с целевыми мРНК [10]. Широкий ряд полиморфных вариантов генов микроРНК и сайтов связывания микроРНК с мишенью ассоциирован с развитием БА и при полногеномных анализах ассоциаций (*MIR5708*, *MIR4435-2HG*, *MIR3142HG*, *MIR4464*, *MIR5708* и др.) (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query>). К настоящему моменту в РФ проведены лишь единичные исследования микроРНК у больных АЗ, в связи с чем, представляется актуальным исследование полиморфных вариантов генов микроРНК и полиморфных локусов, локализованных в сайтах связывания микроРНК у индивидов различной этнической принадлежности из РБ, что позволит более глубоко исследовать роль микроРНК в патогенезе БА и выявить новые биомаркеры риска развития БА.

Целью данного исследования был анализ ассоциаций полиморфных вариантов 7 генов, включающих полиморфные варианты сайтов связывания микроРНК с мишенью, с развитием БА у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности из Республики Башкортостан. Выбор генов для исследования осуществлялся на основании опубликованных результатов, свидетельствующих об ассоциации аллельных вариантов генов микроРНК с развитием БА, а также информации из базы данных MiRNASNPv3 ([http://bioinfo.life.hust.edu.cn/miRNASNP#!/mutation\\_summary](http://bioinfo.life.hust.edu.cn/miRNASNP#!/mutation_summary)) о наличии в них полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК, ассоциированных с развитием БА.

### **Материалы и методы**

В качестве материала исследования использованы образцы ДНК, выделенные методом фенольно-хлороформной экстракции из периферической крови 370 неродственных больных БА и 380 практически здоровых индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, в возрасте от 2 до 67 лет. Обследованные проходили лечение в детском отделении Клиники БГМУ, в

пульмонологическом и аллергологическом отделениях ГКБ № 21 г. Уфы. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями GINA и отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА. Контролем служила группа из 380 практически здоровых лиц без признаков аллергических заболеваний в возрасте от 2 до 53 лет, сопоставимых по возрасту и полу с группой больных. Генотипирование исследованных полиморфных вариантов (rs2961920 гена *MIR3142HG*, rs12623041 гена *MIR4435-2HG*, rs11614913 гена *MIR196A2*, rs6917 гена *PHB1*, rs6840077 гена *FAM114A1*, rs2240193 гена *RPH3A*, rs638590 гена *TMEM30A*) проводилось методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программ статистического анализа PLINK 1.09, с применением программного обеспечения Microsoft Excel. Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга использовался критерий  $\chi^2$ . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности  $2 \times 2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR), а также границ его 95% доверительного интервала (CI95%).

### Результаты и обсуждение

В выборке пациентов с БА и в контрольной группе практически здоровых индивидов из РБ проведено генотипирование полиморфных вариантов генов микроРНК и полиморфных локусов генов, являющихся мишенями действия микроРНК. Распределение частот генотипов исследованных полиморфных вариантов соответствовало распределению Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов между выборками больных БА и контрольными группами русской, татарской и башкирской этнической принадлежности.

Анализ частот встречаемости аллелей полиморфного локуса rs11614913 (с.166+5805C>T, п.78C>T) в исследуемых нами группах показал, что частота аллеля rs11614913\**T* гена *MIR196A2* в контрольной группе у русских составила 39,51%, у татар – 32,57%, у башкир – 32,78%. Ген *MIR196A2* (hsa-miR-196a2) локализован в хромосомной области 12q13, относится к кластеру гомеобокс-содержащих генов *HOX*, кодирует один транскрипт длиной в 110 тысяч п.о. При сравнении групп больных со здоровыми индивидами согласно их этнической принадлежности обнаружено повышение частоты

аллеля rs11614913\**T* гена *MIR196A2* у больных БА башкирской этнической принадлежности (43,48%) по сравнению с соответствующей контрольной группой (32,78 %;  $p=0,051$ ;  $OR=1,58$ ; 95CI% 1,0-2,5). Согласно литературным данным, при компьютерном моделировании выявлено более 800 генов-мишеней действия микроРНК miR-196a2, среди которых гены, участвующие в формировании иммунного ответа, ремоделировании тканей и др. [2]. Hussein M.H. с коллегами обнаружена ассоциация генотипа rs11614913\**CC* полиморфного варианта гена *MIR196A2* с тяжелой формой БА и высокой частотой случаев обострений БА у детей из Египта [5]. Выявлена ассоциация генотипов rs11614913\**CC* и rs11614913\**CT* гена *MIR196A2* с эозинофильной БА и более высоким содержанием эозинофилов в мокроте по сравнению с носителями генотипа rs11614913\**TT* у пациентов с БА из Кореи [11]. Одним из генов мишеней действия микроРНК MiR-196a2 является ген аннексин A1 *ANXA1*, белок которого является важным противовоспалительным медиатором, регулирующим экспрессию различных воспалительных ферментов, таких как фосфолипаза A2, циклооксигеназа 2 (COX2) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), участвующих в патогенезе БА. Обнаружен более высокий уровень экспрессии *ANXA1* и более низкий уровень экспрессии miR-196a2 у детей с БА из Египта по сравнению с индивидами из контрольной группы. При сравнении больных БА с различной тяжестью течения заболевания, установлен более низкий уровень экспрессии *ANXA1* и более высокий уровень экспрессии miR-196a2 у больных с тяжелой формой БА по сравнению с пациентами с БА средней степени тяжести [6].

Статистически значимые различия обнаружены при сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs6917 (g.49404181G>A) гена прогибитина *PHB1* (17q21) в группах больных БА и контроля. Выявлено, что менее распространенный аллель rs6917\**A* в контрольной группе русских встречался с частотой 13,19%, в контрольной группе татар – 11,93%, в контрольной группе башкир – 13,64%. Установлено увеличение частоты аллеля rs6917\**A* в группе пациентов с БА русской этнической принадлежности (19,29%) по сравнению со здоровыми индивидами (13,19%;  $p=0,04$ ;  $OR=1,57$ ; 95% CI 1,0-2,5). Отмечается, что 3'-нетранслируемая область гена *PHB1* действует как транс-действующая регуляторная РНК и обладает антипролиферативной активностью (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5245>). РНВ представляет собой многофункциональный белок, участвующий в регуляции апоптоза, контроле клеточного цикла и стабилизации митохондриальных белков. Белок РНВ модулирует транскрипцию ДНК в ядре, действует как шаперон и контролирует протеолиз митохондриальных белков во внутренней

митохондриальной мембране, участвует в передаче сигнала апоптоза внешним и внутренним путями. Мутации в гене, кодирующем белок РНВ, его посттрансляционные модификации или изменения в его митохондриальной или ядерной транслокации могут влиять на жизненный цикл клетки. Показано, что нокадаун гена *PHB1* увеличивает восприимчивость к апоптотическим стимулам [1].

Ген *FAM114A1* (family with sequence similarity 114 member A1) локализован в хромосомной области 4p14. Анализ частот встречаемости аллелей полиморфного локуса rs6840077 (с.\*1270C>T) показал, что частота аллеля rs6840077\*T гена *FAM114A1* в контрольной группе русских составила 9,37%, у татар – 14,22%, у башкир – 8,89%. Обнаружена более высокая частота аллеля rs6840077\*C гена *FAM114A1* у больных БА татарской этнической принадлежности (92,08%) по сравнению с соответствующей контрольной группой (85,78%; p=0,03; OR=1,93; 95CI% 1,05-3,53). По литературным данным, при полногеномном анализе ассоциаций установлена ассоциация полиморфного варианта rs6840077 гена *FAM114A1* с развитием БА и аллергических заболеваний у индивидов европейского происхождения. Белок FAM114A1 имеет домен активации каспазы, и предположительно, играет важную роль в апоптозе и регуляции клеточной пролиферации, однако, функция данного белка пока недостаточно изучена [12].

При сравнительном анализе частот аллелей полиморфного локуса rs2240193 (с.\*1076C>A) гена рабфилина 3А *RPH3A* в группах больных БА и контроля различной этнической принадлежности обнаружена ассоциация данного полиморфного варианта с развитием БА у башкир: частота аллеля rs2240193\*C у больных БА составила 88,41% , в контроле – 77,22% (p=0,01; OR=2,25; 95%CI 1,2-4,21). У татар больных БА аллель rs2240193\*A определялся в 85,0% случаев, в контроле – в 85,78% случаев. В группе русских с БА аллель rs2240193\*A встречался с частотой 89,72%, в контроле – 91,0%. RAB3A представляет собой небольшой G-белок, участвующий на поздних стадиях экзоцитоза, белок RPH3A является эффектором RAB3A. Экзоцитоз нейротрансмиттеров и гормонов имеет фундаментальное значение для синаптической нейротрансмиссии и межклеточной коммуникации (<https://omim.org/entry/612159>).

Проведено исследование полиморфного локуса rs12623041 (g.111505565C>T), локализованного в гене *MIR4435-2HG*. Показано, что менее распространенный аллель rs12623041\*T встречается в контрольной группе русских с частотой 35,56%, у татар – 37,61%, у башкир – 17,78%. При сравнительном анализе частот аллелей полиморфного варианта rs12623041 в группах больных и контроля обнаружена более высокая частота

встречаемости аллеля rs12623041\*T у больных БА башкирской этнической принадлежности (29,71%) по сравнению с контрольной группой (17,78%; p=0,01; OR=1,95; 95%CI 1,15-3,32). MIR4435-2HG взаимодействует с 6 микроРНК, и фактором транскрипции BATF (basic leucine zipper ATF-like transcription factor), контролирующим дифференцировку лимфоцитов [9]. При GWAS обнаружена ассоциация аллеля rs12623041\*C гена MIR4435-2HG с развитием аллергических заболеваний у индивидов европейского происхождения (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/variants/rs12623041>).

Таким образом, в данной работе подтверждена вовлеченность генов генов-мишеней микроРНК (*PHB*, *FAM114A1*, *RPH3A*, *MIR4435-2HG*) в развитии БА у индивидов из Республики Башкортостан различной этнической принадлежности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 122041400169-2), при частичной поддержке Мегагранта Правительства РФ (соглашение № 075-15-2021-595), образцы ДНК взяты из Коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН (соглашение № 007-030164/2).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Diatlova, A.S. Molecular Markers of Caspase-Dependent and Mitochondrial Apoptosis: Role in the Development of Pathology and Cellular Senescence / A.S. Diatlova, A.V. Dudkov, N.S. Linkova, V. Kh. Khavinson // *Biology Bulletin Reviews*. 2018. Vol. 8. P. 472-481.
2. Fawzy, M.S. Association of MicroRNA-196a2 Variant with Response to Short-Acting  $\beta$ 2-Agonist in COPD: An Egyptian Pilot Study / M.S. Fawzy, M.H. Hussein, E. Z. Abdelaziz et al. // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(4). P. e0152834.
3. Gautam, Y. Multi-Omics Profiling Approach to Asthma: An Evolving Paradigm / Y. Gautam, E. Johansson, T.B. Mersha // *J Pers Med*. 2022. Vol. 12(1). P. 66.
4. [Hammad, H. The basic immunology of asthma / H. Hammad, B.N. Lambrecht // \*Cell\*. Vol. 184 \(6\). P. 1469-1485.](#)
5. Hussein, M.H. A passenger strand variant in miRNA-196a2 contributes to asthma severity in children and adolescents: A preliminary study / M.H. Hussein, E.A. Toraih, N.M. Aly et al. // *Biochem Cell Biol*. 2016. V. 94(4). P. 347-57.
6. Ibrahim, A.A. Evaluation of miR-196a2 expression and Annexin A1 level in children with bronchial asthma / A.A. Ibrahim, A. Ramadan, A.A. Wahby et al.// *Allergologia et Immunopathologia*. 2020. Vol. 48(5). P. 458-464.
7. Kyaly, M.A. MicroRNAs—A Promising Tool for Asthma Diagnosis and Severity Assessment: A Systematic Review / M.A. Kyaly, E. Vorobeva, D.M. Kothalawala et al.// *J Pers Med*. 2022. Vol. 12(4). P. 543.
8. Lyu, B. MicroRNA-146a negatively regulates IL-33 in activated group 2 innate lymphoid cells by inhibiting IRAK1 and TRAF6 / B. Lyu, Z. Wei, L. Jiang et al. // *Genes and Immunity*. 2020. Vol. 21(1). P. 37-44.

9. Maruyama, S.R. Insight Into the Long Noncoding RNA and mRNA Coexpression Profile in the Human Blood Transcriptome Upon *Leishmania infantum* Infection / S.R. Maruyama, C.A. Fuzo, A.E. Oliveira // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 784463.
10. Neha, S.D. MiR variants as genetic determinants of bone mass / S.D. Neha, M.D. Anne // *Bone.* 2016. Vol. 84. P. 57-68.
11. Trinh, H.K.T. Association of the miRNA-196a2, miRNA-146a, and miRNA-499 Polymorphisms with Asthma Phenotypes in a Korean Population / H.K.T. Trinh, D.L. Pham, S.C. Kim et al. // *Mol Diagn Ther.* – 2017. – Vol. 21(5). – P. 547-554.
12. Zhu, Z. A genome-wide cross trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases / Z. Zhu, P.H. Lee, M.D. Chaffin et al. // *Nat Genet.* 2018. Vol. 50(6). P. 857-864.

УДК617.731-007.23

Сайтова Д.Э.

**РОЛЬ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В РАЗВИТИИ  
ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ЛЕБЕРА**

Научный руководитель – доцент Гуламанова Г.А.

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

**Резюме**

В данной статье рассмотрена роль мутаций митохондриальной ДНК в развитии орфанного заболевания - атрофии зрительных нервов Лебера. Болезнь Лебера распространена среди людей возрастной категории от 18-35 лет.

**Ключевые слова:** Мутационные изменения, атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная ДНК, орфанное заболевание, мутации: m.11778G>A, m.3460G>A, m.14484T>C.

Saitova D.E.

**THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DNA MUTATIONS IN THE DEVELOPMENT  
OF LEBER'S OPTIC NEUROPATHY**

Scientific advisor – associate professor Gulamanova G.A.

*Bashkir State Medical University, Ufa*

**Abstract**

This article examines the role of mitochondrial DNA mutations in the development of orphan disease - atrophy of the optic nerves of Leber. Leber's disease is common among people aged 18-35 years.

**Key words:** Mutational changes, Leber optic nerve atrophy, mitochondrial DNA, orphan disease, mutations: m.11778G>A, m.3460G>A, m.14484T>C.

Актуальность исследования связана с необходимостью изучить мутации мтДНК орфанного заболевания Лебера, которое проявляется острым или подострым двусторонним медленным снижением остроты центрального зрения вследствие атрофии зрительных нервов.

**Цель работы**

Изучить мутации, вызывающие оптическую нейропатию Лебера.

**Материал и методы**

Исследование проводится на основе анализа литературных источников, включая работы иностранных авторов, посвященные данной теме.

**Результаты и обсуждения**

Существует 4 типа оптической нейропатии: аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная и наследственная. [10]. Наследственная оптическая нейропатия Лебера приводит к наиболее тяжелому течению заболевания. Изучение мутаций, которые

приводят к наследственной оптической нейропатии Лебера помогает в развитии понимания природы заболевания и в его генной терапии.

Атрофия зрительного нерва Лебера(LHON) является орфанной болезнью. Ее частота встречаемости варьируется от 1:31 000 до 1:55000 человек [1,6]. При этом женщины болеют в 4-5 раз реже, чем мужчины, что обуславливается действием модифицирующего гена, который сцеплен с 21 хромосомой [6].

Оптическая нейропатия Лебера – наследственное митохондриальное заболевание, при котором повреждаются ганглиозные клетки сетчатки глаза и их аксоны, приводящее к потере зрения. Слепота происходит последовательно: сначала поражается один глаз, а через несколько месяцев второй. Ухудшение зрения может сопровождаться незначительными неврологическими симптомами, такими как постуральный тремор, полиневропатия, неспецифическая миопатия, рассеянный склероз [7].

На сегодняшний день выявлено 26 генетических мутаций митохондриальной ДНК, которые могут привести к развитию болезни Лебера. Однако наиболее частыми мутациями мт-ДНК, вызывающими LHON, являются точечные мутации: 11778G>A, 3460G>A и 14484T>C [3,4].

Мутация 11778G>A приводит к замене аргинина на гистидин в позиции 340 4-й субъединицы комплекса NADH-дегидрогеназы и обнаруживается у 70% пациентов с болезнью Лебера. Мутация 3460G>A приводит к замене аланина на треонин в 52-м кодоне 1-й субъединицы комплекса. При мутации 14484T>C метионин заменяется на валин в 64-м кодоне 6-й субъединицы комплекса [9].

Возникшие мутации в генах MT-ND4, MT-ND1 и MT-ND6, участвующих в комплексе дыхательной цепи и кодирующих белки мт-ДНК, приводят к нарушению митохондриальной функции, что является причиной смерти клеток сетчатки глаза и зрительного нерва.

Известно, что мутация m.11778G>A чаще всего является наиболее распространенной и связана с наиболее тяжелым течением заболевания. Мутация m.3460G>A связана с более умеренным течением заболевания, а мутация m.14484T>C - с наиболее легким течением [4].

Мутация в ND4 является причиной большинства случаев оптической нейропатии Лебера, что составляет около 70% в Европе и Северной Америке и от 80 до 85% в Азии. Спектр мутаций мтДНК, связанных с LHON в России, аналогичен спектру мутаций в Европе и Северной Америке.

В России наиболее распространенными мутациями, вызывающими наследственную атрофию зрительного нерва Лебера, являются мутация m.11778G>A (77,3% случаев), мутация m.3460 G>A (15,9% случаев) и мутация m.14484T>C (6,8% случаев) [2].

В Юго-Западном Онтарио наследственная оптическая нейропатия Лебера выявлена у 45 пациентов. Наиболее частыми мутациями болезни Лебера являются точечные мутации: m.14484T> C в 48,9% , m.11778G> A в 44,4% и m.3460G> A-6,7% случаях[11].

В Англии у 2186 пациентов с LHON наиболее частыми мутациями митохондриальной ДНК являются точечные мутации: m.11778G> A в 66,5%; m.3460G> A в 15% и m.14484T> C в 11% случаях[12].

Все эти точечные мутации в митохондриальной ДНК передаются только от матери детям, больной мужчина не передает их, поскольку при оплодотворении митохондрия из сперматозоида не попадает в яйцеклетку.

Известно, что наследственная атрофия зрительного нерва Лебера имеет неполную *пенетрантность*, которая зависит от конкретной мутации. Например, мутация m.11778G>A обычно приводит к более высокой пенетрантности (до 50%), чем мутации m.3460G>A и m.14484T>C (пенетрантность около 10-15%).

Однако пенетрантность может варьироваться в зависимости от других факторов, таких как возраст начала заболевания, наличие других мутаций в мт-ДНК и пол: проявление наследственной атрофии зрительного нерва у мужчин составляет до 50 процентов, а у женщин до 10 процентов [5].

Также существуют внешние воздействия, повышающие пенетрантность мутации гена, вызывающего данное заболевание, к ним относятся: употребление алкоголя, курение, некоторые лекарства, стрессовые ситуации, токсические вещества и т.д.

Для генетической диагностики оптической нейропатии Лебера используются различные методы, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР), секвенирование ДНК и другие. Эти методы позволяют выявить наличие мутаций в генах, связанных с болезнью Лебера, и определить тип и степень наследования заболевания. Кроме того, для диагностики наследственной атрофии зрительного нерва могут использоваться и другие методы, такие как электрофизиологические исследования, которые позволяют оценить поражение зрительной функции.

В настоящее время оптическая нейропатия Лебера не имеет лечения. Ученые многих стран проводят исследования в области генной терапии с использованием

аденоассоциированного вируса, экспрессирующего нормальную комплементарную ДНК МТ-ND4 [8].

Болезнь Лебера имеет неполную пенетрантность, поэтому врачи рекомендуют исключать воздействие негативных факторов, которые увеличивают мутацию генов данного заболевания.

Заключение и выводы: мы изучили мутации митохондриальной ДНК, вызывающие орфанное заболевание- атрофию зрительных нервов Лебера, которое наследуется от матери всем детям и приводит к быстрой потере зрения и выяснили, что чаще всего встречаются точечные мутации: m.11778G>A , m.3460G>A, m.14484T>C.

На сегодняшний день лечения не существует, однако ежегодно проводятся исследования в генной терапии, в рамках которой изучаются введения здоровых копий поврежденных генов в ткани глаза при помощи вирусных векторов (AAV), которые способны замедлить прогрессирование данной болезни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Краткое издание «Офтальмология» // Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В. В., Тахчиди Х. П. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, - С.449-453.
2. Повалко Н.Б. Атрофия зрительных нервов Лебера: молекулярно-генетический и клинический анализ у российских больных // автореферат, дис. кан. наук. – М., РГМУ, 2006. 16с.
3. Энциклопедия заболеваний Всероссийского общества орфанных заболеваний: Атрофия зрительных нервов Лебера. URL: <https://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopediadiseases/125-2010-07-03-18-31-09> (дата обращения: 20.04.2023).
4. K. Huoponen. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings // Neurogenetics. 2001 Jul;3(3):119-25.
5. B. Mascialino, M. Leinonen, T. Meier. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe // Eur J Ophthalmol. 2012 May-Jun;22(3):461-5.
6. L.K. Sharma, J. Lu, Y Bai. Mitochondrial Respiratory Complex I: Structure, Function and Implication in Human Diseases // Curr Med Chem. 2009;16(10):1266-77.
7. E.K. Nikoskelainen, R.J. Martilla, K. Houponen et al. Leber`s “plus”: neurological abnormalities in patients with Leber`s hereditary optic neuropathy // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1995. V. 59, 160.
8. W. Feuer, J. Schiffman, J. Davis et al. Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: Initial Results Ophthalmology. 2016; 123(3):558-70.
9. Patrushev M, Kamenski P, Mazunin I. Mutations in mitochondrial DNA and approaches for their correction. Biochemistry (Moscow) 2014; 79(11): 1151-60.
10. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Hudson G., Chinnery P.F. Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet 2009; 46: 145—158.

11. Heather M McDonald et al. Can J Neurol Sci. « Leber Hereditary Optic Neuropathy in Southwestern Ontario» - 2022; 1-2.
12. A.Rocatcher, V.Desquiret-Dumas, M. Charif, M. Ferré, Ph. Gohier, D. Mirebeau-Prunier, Chr. Verny, D. Milea, G. Lenaers; D. Bonneau, P. Reynier, P. Amati-Bonneau. Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. «The top 10 most frequently involved genes in hereditary optic neuropathies in 2186 probands». 13.02.2023,1-2.

***Сведения об авторе статьи:***

1. **Сайтова Динара Эдуардовна** - студентка 1 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lady.sai@icloud.com.

УДК-616.99

Сапронов Д.Н.

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ  
ОДНОКАМЕРНОГО (ГИДАТИДНОГО) ЭХИНОКОККОЗА**

Научный руководитель – старший преподаватель кафедры биологии А.Т. Волкова  
*Башкирский Государственный медицинский университет*

**Резюме**

В статье представлен анализ об особенностях диагностики однокамерного (гидатидного) эхинококкоза, такими методами как рентген, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, метод серологических реакций, а также медико-генетический метод. Рассмотрены преимущества и недостатки каждого метода.

**Ключевые слова:** эхинококкоз, *Echinococcus granulosus*, лабораторная диагностика, ультразвуковое исследование, иммунные реакции, рентген, КТ, МРТ, УЗИ.

Sapronov D.N.

**MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS  
SINGLE-CHAMBER (HYDATID) ECHINOCOCCOSIS**

Scientific supervisor - Senior Lecturer of Biology Department A.T. Volkova  
*Bashkir State Medical University*

**Abstract**

The article presents the analysis about peculiarities of diagnostics of unicameral (hydatid) echinococcosis by such methods as X-ray, computed tomography, magnetic resonance tomography, ultrasound investigation, method of serological reactions, as well as medical and genetic method. Advantages and disadvantages of each method are considered.

**Key words:** echinococcosis, *Echinococcus granulosus*, laboratory diagnosis, ultrasound, immune reactions, X-ray, CT, MRI, ultrasound.

**Актуальность**

Эхинококкоз, являющийся серьезным паразитическим заболеванием человека, продолжает оставаться проблемой во многих странах. Обычно заболевание проявляется в форме кистозных образований печени, но также существует множество сообщений о поражении альтернативных органов и систем. Высокого риска подвергаются животноводческие регионы с низким уровнем экономического развития и низкими санитарными условиями. В результате увеличения туризма и миграции заболевания печени эхинококкозом стали более распространенными.

**Цель работы**

Изучить, сравнить и выявить недостатки методов диагностики эхинококкоза.

**Материалы и методы**

Были проанализированы статьи из отечественной и зарубежной научных баз данных. Метод анализа материала: аналитический.

### Результаты и обсуждение

При обнаружении кисты в печени может возникнуть синдром боли, похожий на симптомы холецистита, сопровождающийся потерей веса, уменьшением аппетита, изжогой и рвотой, а при поверхностной локализации кисты ее можно ощутить при пальпации. Эхинококкоз может проявиться через несколько лет или даже десятилетий после заражения, и диагностика достаточно тяжела из-за отсутствия характерных клинических проявлений. Для диагностики эхинококкоза в настоящее время используют как правило следующие методы диагностики: рентген, УЗИ, КТ, МРТ, серологические. В последние годы ранняя диагностика уменьшила количество неудачных случаев при операциях и послеоперационных рецидивов [4].

Рентгенологическое и ультразвуковое исследование (УЗИ, КТ, МРТ). В больше 50% эхинококковая киста обнаруживается при медосмотрах, в частности киста легких при диспансеризации, флюорографии.

Рентгенологический метод обнаружения эхинококкоза печени имеет ограниченные возможности, так как может указывать только на косвенные признаки и найти очаги диаметром не менее 3 см. Характерные признаки эхинококкоза это увеличение печени, изменение ее форм и дефекты наполнения радиоизотопных препаратов. Недостаток метода включает трудность в топическом установлении диагноза. При рецидиве эхинококкоза возникает трудность в выявлении его путем накопления, радиофармпрепарат обозначает кисту, полость после ее удаления. Часто пациенты обращаются к врачу уже тогда, когда эхинококковая киста достигла больших размеров и приводит к осложнению. При УЗ исследовании обычно выявляют однополое или гипоехогенное образование с ровными стенками и признаком дистальной эхолокации, которое ассоциируется с простой кистой печени. Однако многокамерное жидкостное образование характерно для гнойной опухоли печени, а не для живой кисты, которое представляет собой однополое жидкое образование в материнской кисте.

Учитывая вышесказанное, особое значение имеют методы визуализации.

Особый интерес представляют визуальные методы диагностики, в частности ультразвуковое исследование. Этот метод позволяет проводить диагностику более частое проведение жизненно важных процедур из-за небольшого размера цист паразитов. При помощи УЗИ с высоким разрешением, цветным доплеровским картографированием и трехкамерной реконструкцией изображений, врачи обнаруживают и описывают кисту. Для эхинококковой кисты характерна многослойная структура стенки с хитиновой мембраной,

которая может включать эхинококковый песок. На УЗИ капсула выглядит как ободок с высоким эхо-сигналом. Для различия паразитарной от непаразитарной кисты рекомендуют использовать КТ и МРТ. КТ оказывается более информативной при выявлении кист диаметром меньше 10 мм, также является более точной касательно диагностики и позволяет определить размер, количество, локализацию, и отношение к прилежащим объектам (сосуды, желчные протоки), имеет большое значение в хирургии. Также для диагностирования сложных форм эхинококковой кисты рекомендуется метод спиральной КТ и МРТ, которые не влияют на организм и дают более точный результат по определению кист и множественных поражений. В некоторых случаях может потребоваться сочетание УЗИ с КТ и МРТ [5].

Таким образом, внедрение в клиническую практику ультразвукового исследования и компьютерной томографии значительно улучшили диагностику эхинококкоза, особенно его ранних форм. За последние несколько десятилетий увеличение числа выявленных заболеваний, и, следовательно, прооперированных в значительной степени обусловлено достижениями в диагностике эхинококкоза.

Серологические исследования. Лабораторная диагностика может дать дополнительную информацию для постановления точного диагноза при эхинококкозе. В основном это повышенная эозинофилия и изменение в содержании лейкоцитов, ОБ плазмы крови. Иммунологические методы, такие как реакция Казони, были распространены ранее, но из-за низкой информативности и возможных побочных реакций они утратили актуальность. Однако, иммунологические методы до сих пор имеют большое значение в диагностике эхинококкоза [2].

Наиболее эффективными методами иммунологической диагностики являются иммуноферментный анализ (ИФА), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), реакции спонтанного розеткообразования, бласттрансформации (РБТ), реакция латекс-агглютинации (РЛА). При поражении печени точность диагностики составляет 92%, хотя при эхинококкозе лёгких эта цифра не превышает 60%. Использование нескольких методов одновременно увеличивает эффективность диагностики эхинококковой болезни до 98%. Для выявления рецидива заболевания наиболее важным считается РЛА, которая через 2 года после радикальной операции по поводу эхинококкоза, если нет рецидива, даёт отрицательный результат из-за низкой чувствительности. [3].

Обнаружение специфичных антител класса IgG по отношению к антигенам эхинококка указывает о иммунном решении организма в инвазию эхинококком а также

считается нужным тестом внутри единой клинико-лабораторной диагностике эхинококкоза и контроле за эффективностью излечения а также появлением рецидивов. После присутствия оперативного вмешательства (устранение эхинококковой кисты) сокращение своеобразных IgG посредством 2–3 месяцев свидетельствует касательно радикальности удаления кисты.

Медико-генетические исследования на предрасположенность и риски эхинококкоз. Чувствительность, специфичность, разрешающая способность таких исследований, как КТ, МРТ, рентген, серологические методы, недостаточна для выявления ранних стадий развития ларвоцист.

Краткое описание метода. Анализ проводят из ДНК, выделенных из лимфоцитов венозной крови, проводят HLA-типирование (гены гистосовместимости (тканевой совместимости)). При обнаружении в генотипе специфичностей DRB1\*07, DQB1\*09, DQB1\*02 можно прогнозировать риск цистного эхинококкоза у пациента. При обнаружении специфичности DQB1\*05 прогнозируют устойчивость к заболеванию. Метод позволяет выявлять предрасположенность и резистентность к цистному эхинококкозу у детей с высокой точностью.

Наличие в генотипе специфичностей HLA DRB1 \*07, DQB1\*09 и DQB1\*02 является фактором предрасположенности. Высокий показатель отношения шансов позволяет рассматривать эти специфичности в качестве генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском цистного эхинококкоза у детей. Специфичность DQB1 \*05 обладает протективным эффектом, что позволяет рассматривать его в качестве генетического маркера устойчивости [1].

### **Выводы**

Диагностика эхинококкоза является сложной задачей из-за отсутствия характерных клинических проявлений. Методы диагностики эхинококкоза не стоят на месте. Постоянно происходит усовершенствование старых методов, появление более новых точных методов, в том числе на генетическом уровне.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Лукманова Г.И. / «идентификация штамма *echinococcus granulosus* и генетические факторы риска гидатидозного эхинококкоза на южном Урале» // Диссертация на соискание ученой степени. 2008 – С. 25-27.
2. Эхинококкоз: диагностика и современные методы лечения/А.Н. Лотов, А.В. Чжао, Н.Р. Черная// Журнал «Трансплантология». 2010 – С. 20-21.

3. Этиопатогенетические аспекты рецидивного эхинококкоза печени и его диагностика/Ф.Н. Нишанов, А.К. Ботиров, А.З. Отакузиев, М.Ф. Нишанов // «Вестник хирургии».2011 – С. 93.
4. Эхинококкозы: подходы к лечению/ Е. А. Черникова, Л. А. Ермакова, С. С. Козлов // Журнал «Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение».2014 – С. 53-54.
5. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени / Ш.Ш.Амонов, Д.А. Рахмонов, З.Ш. Файзиев, Ф.Б. Бокиев , Ф.А. Туракулов , Д.С. Сангов // Журнал «Трансплантология».2010 – С. 481.

***Сведения об авторе статьи:***

1. **Сапронов Данил Николаевич** – студент 1 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: sapronovm55@gmail.com.

Смыр С.Д., Матуа А.З., Трапш Х.З., Амаба С.Т., Миквабия З.Я.  
**ОПЕРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ У  
ПАЦИЕНТОВ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19**

*Государственное научное учреждение «Институт экспериментальной патологии и  
терапии Академии наук Абхазии», г. Сухум*

**Резюме**

С целью определения прогностической значимости, у стационарных ковид-позитивных пациентов разной степени тяжести, были исследованы цитокины ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα. Всего было обследовано 415 пациентов в динамике, женщин -249 и мужчин -166. Работа была проведена в период циркуляции штамма дельта вируса SARS-CoV-2. Возраст пациентов варьировал от 32 до 91 года. В соответствии со степенью тяжести обследуемые были разделены на 4 группы: группа 1 – между легкой и средней степенью тяжести; группа 2 - средняя степень тяжести; группа 3 - между средней и тяжелой степенью тяжести; группа 4 –тяжелая степень тяжести. Контингент больных старше 60 лет составил 62 %. Всем пациентам в качестве иммуносупрессивной терапии применяли системные кортикостероиды (дексаметазон, пульс терапия метилпреднизолоном). По показаниям, часть пациентов получала моноклональные антитела, антагонисты рецепторов интерлейкинов (тоцилизумаб, левилимаб). Исследование сывороточного ИЛ-6 в динамике проводилось в трех точках: в день госпитализации (точка 1), в разгар заболевания (точка 2) и перед выпиской (точка 3). По результатам исследования в день стационарирования уровень ИЛ-6 был повышен у каждого второго среди обследуемых пациентов (47,6 %), повышение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови отмечалось практически у каждого 4 пациента (23,3%), а увеличение содержания ФНОα у каждого 5 пациента (14, 7%). При этом нарастание концентрации ИЛ-1- и ИЛ-10 встречалось реже (в 7,2 % и 6, 6 %, соответственно). При сравнении средних концентраций ИЛ-6 между группами при поступлении (точка 1), были выявлены достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) в соответствии со степенью тяжести. В каждой группе наблюдалось повышение ИЛ-6 в разгар заболевания (точке 2), и снижение этого показателя в точке 3 у выживших пациентов, перед выпиской. Таким образом, среди исследуемых цитокинов, ИЛ-6 был выделен как прогностически наиболее важный цитокин у пациентов разной степени тяжести COVID-19.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID -19, цитокины, ИЛ-6.

Smyr S.D., Matua A.Z., Trapsh H.Z., Amaba S.T., Mikvabia Z.Ya.  
**DETERMINATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES IN  
PATIENTS WITH DIFFERENT STATES OF SERIOUS COVID-19**

*State Scientific Institution «Institute of Experimental Pathology and Therapy of Academy of  
Sciences of Abkhazia», Sukhum*

**Rezume**

Cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNFα were studied in inpatient covid-positive patients of varying severity in order to determine the prognostic significance. A total of 415 patients were examined in dynamics, women -249 and men -166. The work was carried out during the circulation of the delta virus strain SARS-CoV-2. The age of the patients ranged from 32 to 91 years. According to the degree of severity, the subjects were divided into 4 groups: group 1 – between mild and moderate severity; group 2 - moderate severity; group 3 - between moderate and severe severity; group 4 – severe severity. The contingent of patients older than 60 years was 62%.

Systemic corticosteroids (dexamethasone, pulse therapy with methylprednisolone) were used as immunosuppressive therapy in all patients. According to indications, some patients received monoclonal antibodies, interleukin receptor antagonists (tocilizumab, levilimab). The study of serum IL-6 in dynamics was carried out at three points: on the day of hospitalization (point 1), at the height of the disease (point 2) and before discharge (point 3). According to the results of the study, on the day of station, the level of IL-6 was increased in every second among the examined patients (47.6%), an increase in the content of IL-4 in the blood serum was noted in almost every 4 patients (23.3%), and an increase in the content of TNF in every 5 patients (14.7%). At the same time, the increase in the concentration of IL-1- and IL-10 was less frequent (in 7.2% and 6.6%, respectively). When comparing the average concentrations of IL-6 between the groups at admission (point 1), significant differences were revealed ( $p < 0.05$ ) in accordance with the severity. In each group, an increase in IL-6 was observed at the height of the disease (point 2), and a decrease in this indicator at point 3 in surviving patients, before discharge. Thus, among the cytokines studied, IL-6 was identified as the most important cytokine prognostically in patients with varying degrees of severity of COVID-19.

**Key words:** new coronavirus infection COVID -19, cytokines, IL-6.

### **Актуальность**

Появление новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, которые связаны с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи заболевшим. По сегодняшний день продолжается изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, а также разработка средств, направленных на профилактику и лечение. Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 по-прежнему является предметом пристального внимания [2,3,11].

Клиническую картину новой коронавирусной инфекции можно охарактеризовать как острое респираторное заболевание, течение болезни варьирует у разных пациентов от асимптоматического до крайне тяжелого, в частности пневмонии с острым респираторным дистресс синдромом. Выдвигается множество теорий относительно патогенеза инфекции SARS-CoV-2, однако уже сейчас понятно, что в основе разнообразия клинических проявлений лежит индивидуальная иммунная реактивность организма [1,5, 9, 10].

Важную роль в патогенезе COVID-19, особенно при тяжелом течении, играет избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов. У госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 выявлены высокие уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов ИЛ-1, -2, -4,-6,-7, -8, -10,-12-17, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемотаттрактантного протеина 1, а также маркеров воспаления — С-реактивного белка и сывороточного ферритина в сыворотке, что позволяет считать, что тяжелая форма COVID-19 продиктована синдромом высвобождения цитокинов (CRS), который представляет собой

расстройство, вызванное цитокиновым штормом. При прицельном исследовании 47 цитокинов, хемокинов, факторов роста были определены более значимые четыре провоспалительных цитокина, имеющих значение для оценки исхода COVID-19: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 и ИЛ-18. В целом, наибольшую значимость с точки зрения прогнозирования исхода острого течения COVID-19 считается, что имеют ИЛ-6 и ИЛ-18 [4,6,7, 8].

### **Цель работы**

Исследование прогностической значимости исследуемых цитокинов на разных этапах заболевания COVID-19.

### **Материалы и методы**

Всего был исследован биоматериал 415 стационарных ковид-позитивных пациентов в динамике, женщин -249 и мужчин -166. Обследование проводилось в период циркуляции штамма дельта вируса SARS-CoV-2. Диагноз COVID-19 у всех был подтвержден лабораторно, чаще методом РТ-ПЦР, посредством идентификации РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки. В редких случаях при отрицательных ПЦР результатах на основании заключений КТ органов грудной клетки или исследовании уровня антител IgM и IgG.

Возраст обследуемых пациентов варьировал от 32 до 91 года. В соответствии со степенью тяжести обследуемые были разделены на 4 группы: группа 1 – между легкой и средней степенью тяжести (n=212); группа 2 - средняя степень тяжести (n=115); группа 3 - между средней и тяжелой степенью тяжести (n= 33); группа 4 –тяжелая степень тяжести (n= 55). Контингент больных старше 60 лет составил 62 %. Сопутствующая патология была следующая: гипертоническая болезнь-67%, ишемическая болезнь сердца-34%, сахарный диабет-21% , хроническая обструктивная болезнь легких - 11%, бронхиальная астма- 4 %. Активность воспалительного процесса оценивалась по клиническим критериям (лихорадка, нарастание одышки, снижение сатурации), лабораторным маркерам (лейкопения, лимфопения, повышение СРБ, ферритина и ИЛ6), данным КТ. Всем пациентам в качестве иммуносупрессивной противовоспалительной терапии применялись системные кортикостероиды (дексаметазон, пульс-терапия метилпреднизолоном). По показаниям, часть пациентов получала моноклональные антитела (МАБ)- антагонисты рецепторов интерлейкинов (тоцилизумаб, левилимаб)

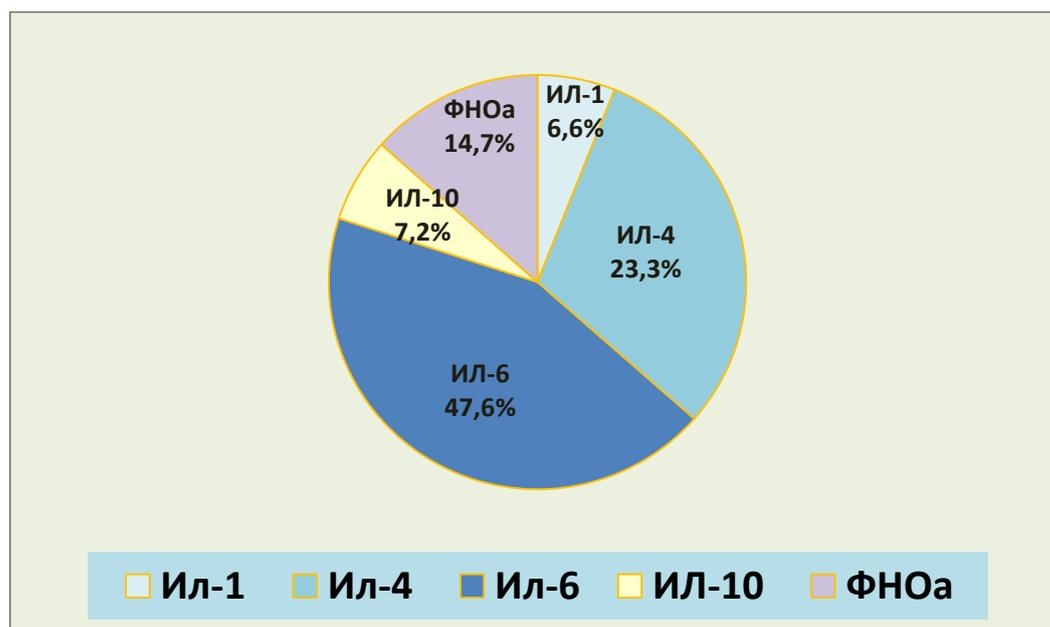
Взятие крови осуществляли с 6 до 9 утра натощак. Биоматериал пациентов, для исследования цитокинов, с ковид-центров поступал в ковид-лабораторию Блок 2 при ГУ МЗ РА «Республиканская больница» объединённую на период борьбы с пандемией COVID-19 с

научной лабораторией иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПиТ АНА». Из сывороточных цитокинов определяли ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОа методом иммуноферментного анализа. Исследование ИЛ-6, чаще всего, в динамике проводилось в трех точках: в день госпитализации (точка 1), в разгар заболевания (точка 2) и перед выпиской (точка 3).

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной, непараметрической и параметрической аналитической статистики. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Распределение, которое отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Всем поступающим в ковид отделение пациентам, в день госпитализации, параллельно с инструментальной диагностикой и неспецифическими лабораторными исследованиями, определяли цитокины.



**Рис. 1.** Процент встречаемости повышенных концентрации цитокинов у пациентов при госпитализации

В результате анализа полученных данных по концентрации ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОа (рис. 1), было выявлено, что уровень ИЛ-6 повышен у каждого второго среди обследуемых пациентов (47,6 %), повышение содержание ИЛ-4 в сыворотке крови отмечалось практически у каждого 4 пациента (23,3%), а увеличение содержание ФНОа у

каждого 5 пациента (14, 7%). При этом нарастание концентрации ИЛ-1- и ИЛ-10 встречались реже (в 7,2 % и 6, 6 %, соответственно).

Таблица

Концентрация ИЛ-6 у ковид позитивных пациентов разной степени тяжести

Группы	Кол-во пациентов, n	Пределы значений ИЛ-6, пг/мл	Медиана показателя ИЛ-6, пг/мл
Группа 1	212	0 - 10	6,7
Группа 2	115	10,1 - 30	18,1
Группа 3	55	30,1- 50	36,2
Группа 4	33	50,1 - 300	96,5

Как видно из таблицы, при сравнении средних концентраций ИЛ-6 между группами, в первичной точке при поступлении, были выявлены достоверные отличия ( $p < 0,05$ ). В группе 1, у обследуемых пациентов средняя концентрация ИЛ-6 была 6,7 пг/мл и не выходила за предел нормы (до 10пг/мл). В группе 2, у всех наблюдалось повышение ИЛ-6 от 10,1 до 30 пг/мл, средняя концентрация была - 18,1 пг/мл. В группе 3, определялись высокие уровни ИЛ-6 в пределах от 30,1 до 50 пг/мл, средние значения были 36,2 пг/мл. В группе 4, были выявлены самые высокие концентрации ИЛ-6, в пределах от 50,1 до 300 пг/мл, средние значения были соответственно - 96,5 пг/мл.

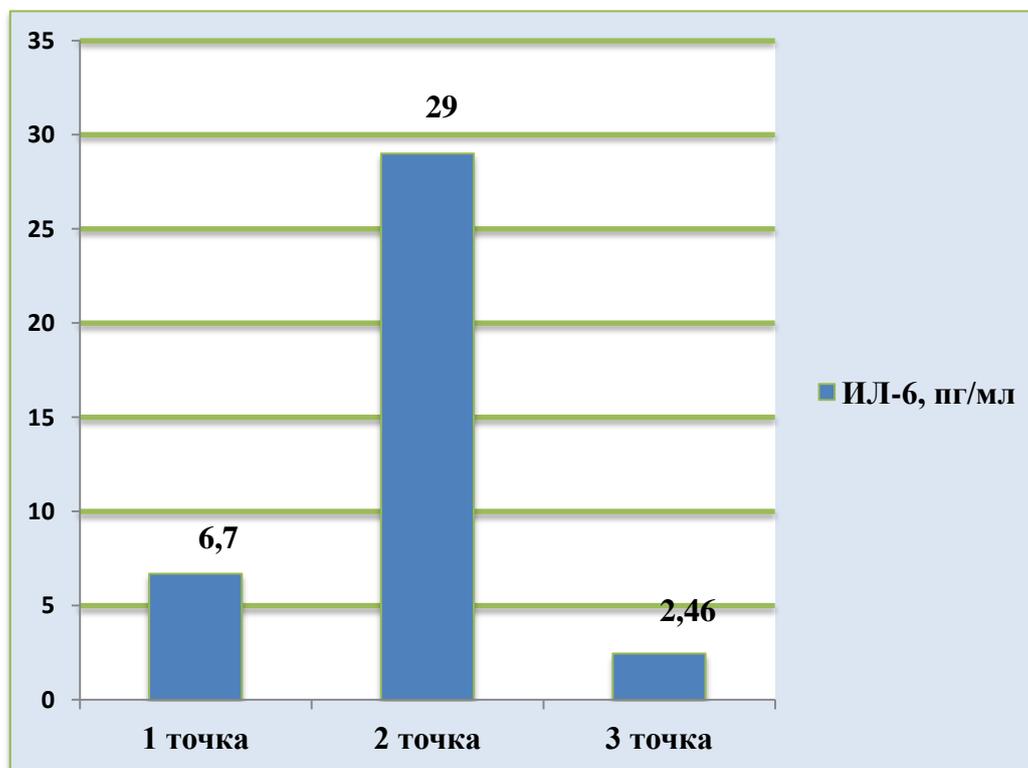
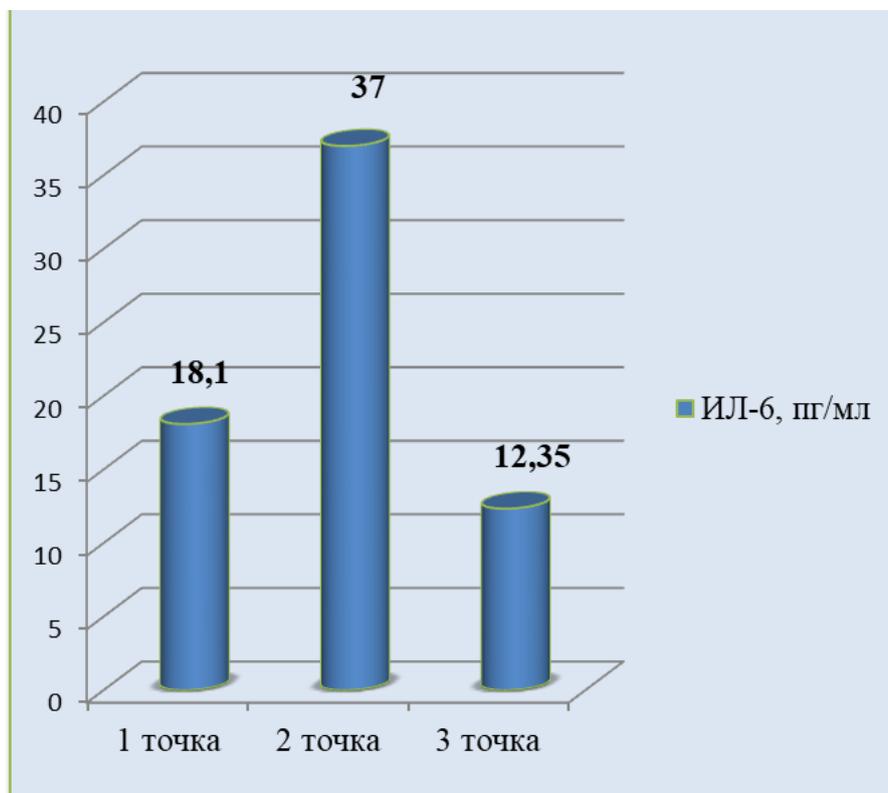
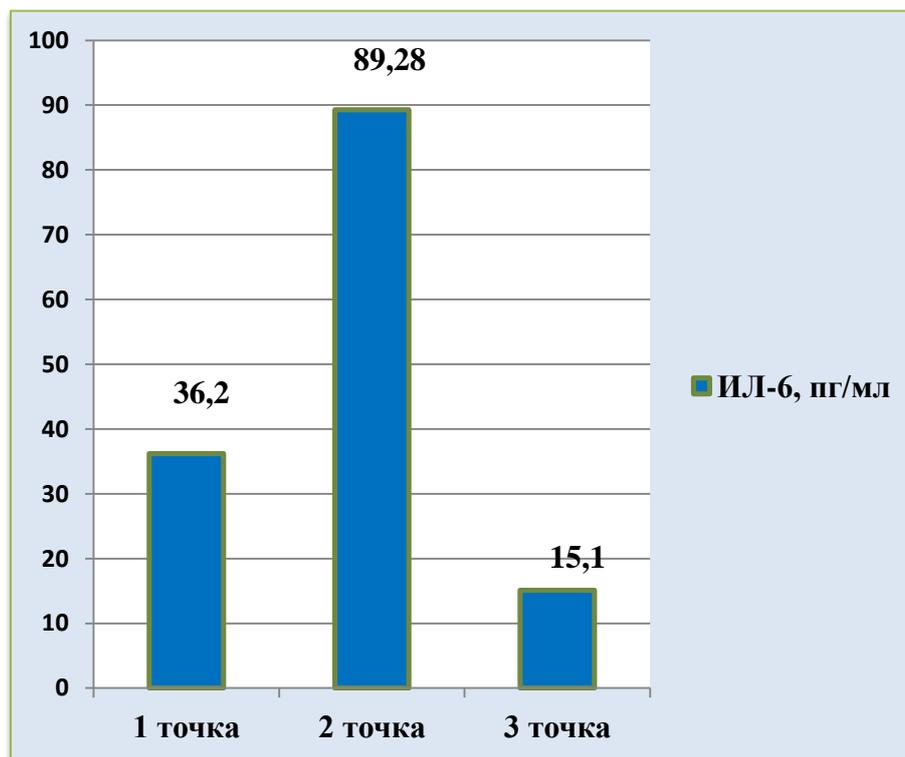


Рис. 2. Концентрация ИЛ-6 у пациентов группы I в динамике

Отдельный интерес представляло обследование пациентов в динамике. Как видно из рисунков 2-5, в каждой группе наблюдалось повышение ИЛ-6 в точке 2 по отношению к точке 1, и снижение этого показателя в точке 3 у выживших пациентов, перед выпиской. Как видно из рисунка 2, в группе 1, среди пациентов между легкой и средней степенью тяжести, уровень ИЛ-6 при поступлении был в пределах нормы (точка 1), чаще ближе к верхней границе нормы. Однако через 1-5 дней после госпитализации у 81 % пациентов из этой группы наблюдалось повышение содержания ИЛ-6 (точка 2) и на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии снижалось к выписке (точка 3).

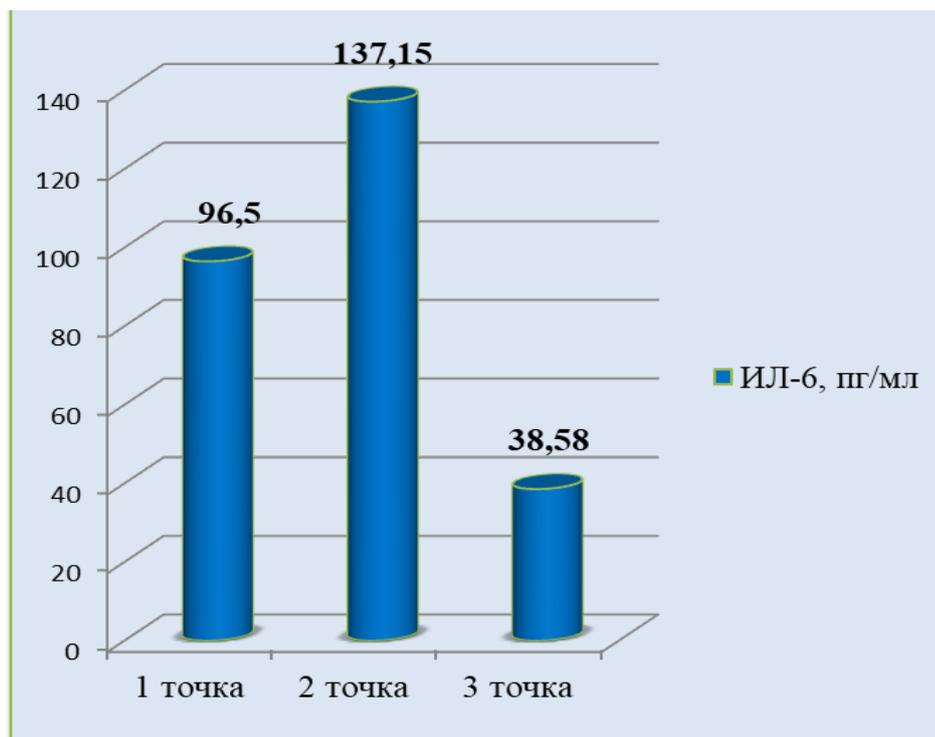


**Рис. 3.** Концентрация ИЛ-6 у пациентов группы II в динамике



**Рис. 4.** Концентрация ИЛ-6 у пациентов группы III в динамике

Как видно из рисунков 3-4, в группах 2 и 3, пациенты средней степени тяжести и между средней и тяжелой степенью тяжести, уже при поступлении были выявлены повышенные концентрации ИЛ-6, а на 2-3 день госпитализации, не смотря на проводимую терапию нарастали, порой до значений соответствующих началу цитокинового шторма и по другим маркерам (индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, СРБ, ферритин, ЛДГ, результаты КТ и др.). Вышеописанные изменения у пациентов были показаниями для ужесточения иммуносупрессорной терапии с назначением высоких доз кортикостероидов, в более сложных случаях и применение МАБ (тоцилизумаб или левилимаб). На фоне проводимой терапии у большинства пациентов наблюдалось снижение концентрации ИЛ-6 и нормализация остальных показателей к выписке.



**Рис. 5.** Концентрация ИЛ-6 у пациентов группы IV в динамике

Пациенты группы 4 (рисунок 5), тяжелая степень тяжести, самые сложные пациенты поступающие в стационар в период развития цитокинового шторма, концентрация ИЛ-6 у каждого из этой группы в 5 – 30 раз была выше верхней границы нормы в точке 1. Практически всем пациентам из этой группы были назначены МАБ, в течении первых суток после введения МАБ уровень цитокинов ожидаемо нарастал (точка 2), затем ближе к выписке снижался, оставаясь в 2-3 раза выше нормативных значений и в точке 3.

Концентрация ИЛ-6 в день госпитализации пациентов варьировала от степени тяжести. Значения ИЛ-6 у тяжелобольных до начала упреждающей терапии были выше в несколько раз по сравнению с теми, кто переносил заболевание в средне-легкой форме. Выраженное повышение уровня ИЛ-6 наблюдалось у пациентов с летальным исходом по сравнению с его уровнем у выживших пациентов. Определение уровня ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНОα в динамике не выявило четкой корреляции со степенью тяжести пациентов, как при ИЛ-6. Однако, у крайне тяжёлых пациентов ОРИТ на терминальной стадии заболевания наблюдалось выраженное изменение концентрации всех исследуемых интерлейкинов.

### **Заключение**

Из всех определяемых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα) достоверную диагностическую значимость у пациентов разных групп имел только ИЛ-6, хорошо

коррелируя со степенью тяжести пациента. Терминальная стадия заболевания сопровождалась значительным изменением содержания всех исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови. По мере прогрессирования тяжести болезни уровень провоспалительного ИЛ-6 в крови нарастал и имел прямую взаимосвязь со смертностью. Определение концентраций ИЛ-6 на разных этапах заболевания, до назначения МАБ, важно с точки зрения оценки прогноза исхода COVID-19

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К. и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 2. С. 311-326.
2. Григорьева Н.Ю., Синичкина А.А., Самолюк М.О. и др. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2022. Том 27. №3. С.67-73.
3. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. 2021. Т. 42. № 3. С.3-18.
4. Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б. и др. Клинико- лабораторная характеристика COVID-19 // Регулярные выпуски «РМЖ». 2021. №4. С. 22-25.
5. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019(COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020. №3. С.245-261.
6. Сизякина Л.П., Закурская В.Я., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А. Уровень ферритина как предиктор тяжелого течения COVID-19. Иммунология. 2021. №5. С.518–525.
7. Arsentievaa N.A., Liubimovaa N.E., Batsunova O.K. et al. Predictive value of specific cytokines for letnel COVID-19 outcome // Russian Journal of Infection and Immunity.- 2022. Vol. 12. №5. P. 859–868.
8. Costela-Ruiz V., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease // Cytokine and Growth Factor Reviews. 2020. Vol. 54. P. 62-75.
9. Parasher A. COVID-19: Curren tunderstanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment // Postgrad. Med. J. 2021. Vol.97. № 1147/ P. 312-320.
10. Thankam F.G., Agrawal D.K. Molecular chronicles of cytokine burst in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with cardiovascular diseases // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2020. Vol.161. № 2. P. 217-226.
11. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>.

### *Сведения об авторах статьи:*

**1. Амаба Сима Тариеловна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПиТ АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [simaamaba@mail.ru](mailto:simaamaba@mail.ru)

- 2. Матуа Алиса Зауровна** – к.б.н., доцент, заместитель директора по научным вопросам, зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПиТ АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [azmatua76@mail.ru](mailto:azmatua76@mail.ru)
- 3. Миквабия Зураб Ясонович** – д.м.н., профессор, директор ГНУ «ИЭПиТ АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [primat.ana@mail.ru](mailto:primat.ana@mail.ru)
- 4. Смыр Сабина Джамаловна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПиТ АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [s.smyr97@mail.ru](mailto:s.smyr97@mail.ru)
- 5. Трапш Хаида Зурабовна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПиТ АНА», г. Сухум, г. Трапезия, e-mail: [trapsh\\_777@inbox.ru](mailto:trapsh_777@inbox.ru)

УДК 616.3

Федорова Ю.Ю.<sup>1</sup>, Нургалиева А.Х.<sup>1</sup>, Прокофьева Д.С.<sup>1</sup>, Псянчина Р.М.<sup>2</sup>, Кучина Е.С.<sup>2</sup>,  
Мурзина Р.Р.<sup>2</sup>, Петрова С.Г.<sup>1</sup>, Масалимова М.Д.<sup>1</sup>, Самирханова Э.Р.<sup>3</sup>, Биккузина С.К.<sup>3</sup>,  
Хуснутдинова Э.К.<sup>1,2</sup>

**АНАЛИЗ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА  
МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ (*MTHFR*) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ  
ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

<sup>3</sup>ООО «Медси-Уфа», г. Уфа

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к заболеваниям гепатобилиарной системы, вызванной нарушениями обмена веществ, в частности билирубина и холестерина, для которого характерно образование камней в желчных протоках и в желчном пузыре. В последние годы статистические исследования показывают, что желчнокаменная болезнь выявляется у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины. Целью работы явилась оценка роли полиморфного варианта гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801133 (C677T)) в развитии ЖКБ. В качестве материала исследования использованы образцы ДНК 196 пациентов с ЖКБ и образцы ДНК 274 индивидов контрольной группы в возрасте 23-87 лет, проживающих в Республике Башкортостан. Генотипирование выполнено с помощью метода ПЦР в режиме реального времени. Установлено, что аллель rs1801133\*T и генотип rs1801133\*TT гена *MTHFR* являются маркерами повышенного риска развития ЖКБ в основной группе и у лиц мужского пола. Установлена ассоциация генотипа rs1801133\*TT полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* со средней степенью тяжести ЖКБ. Обнаружена ассоциация генотипа rs1801133\*TT полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* с наследственной отягощённостью у больных ЖКБ.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, полиморфный вариант, ген, метилентетрагидрофолатредуктаза, ассоциация.

Fedorova Yu.Yu.<sup>1</sup>, Nurgalieva A.Kh.<sup>1</sup>, Prokofyeva D.S.<sup>1</sup>, Psyanchina R.M.<sup>2</sup>, Kuchina E.S.<sup>2</sup>,  
Murzina R.R.<sup>2</sup>, Petrova S.G.<sup>1</sup>, Masalimova M.D.<sup>1</sup>, Samirchanova E.R.<sup>3</sup>, Bikkuzina S.K.<sup>3</sup>,  
Khusnutdinova E.Kh.<sup>1,2</sup>

**ANALYSIS OF ASSOCIATION OF THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE  
REDUCTASE GENE POLYMORPHISM (*MTHFR*) WITH THE DEVELOPMENT OF  
GALLSTONE DISEASE**

<sup>1</sup>Ufa University of Science and Technology, Ufa

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>3</sup>LLC "MEDSI-UFA", Ufa

Gallstone disease refers to diseases of the hepatobiliary system caused by metabolic disorders, in particular bilirubin and cholesterol, which is characterized by the formation of stones in the bile ducts and gallbladder. In recent years, statistical studies show that gallstone disease is detected in every fifth woman and every tenth man. The aim of the work was to evaluate the role of the polymorphic variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene *MTHFR* (rs1801133 (C677T)) in the development of cholelithiasis. DNA samples of 196 patients with cholelithiasis and DNA samples of 274 individuals of the control group aged 23-87 living in the Republic of Bashkortostan were used as the material for the study. Genotyping was performed using real-time PCR. It was established that the rs1801133\*T allele and the rs1801133\*TT genotype of the *MTHFR* gene are markers of an increased risk of cholelithiasis in the main group and in males. An

association of the rs1801133\*TT genotype of the MTHFR gene with moderate cholelithiasis has been established. An association of the rs1801133\*TT genotype of the MTHFR gene with hereditary burden in patients with cholelithiasis was found.

**Key words:** Gallstone disease, polymorphism, gene, methylenetetrahydrofolate reductase, association.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – заболевание пищеварительной системы, затрагивающее гепатобилиарную систему, характеризующееся нарушениями в липидном обмене и в метаболизме холестерина, сопровождающимся образованием камней в желчном пузыре. В России ежегодная обращаемость по поводу желчнокаменной болезни составляет 5-6 человек на 1000 населения, а количество выполняемых холецистэктомий превышает 500 тысяч. Среди множества этиологических факторов ЖКБ ведущими факторами ее риска являются: наследственность, пол, возраст, ожирение, лекарственные средства. Установленным в развитии желчнокаменной болезни считается влияние инфекций, застоя желчи и холестеринемии [1].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является ключевым ферментом в метаболизме фолиевой кислоты и играет важную роль в метилировании ДНК. Существует два распространенных полиморфизма в гене *MTHFR*, известные как C677T и A1298C, которые, предположительно, участвуют в метаболизме фолиевой кислоты и снижают активность фермента. Снижение активности фермента нарушает метаболический путь превращения гомоцистеина и его содержание в плазме увеличивается. Гипергомоцистеинемия может вызывать поражение эндотелия и приводить к воспалительному процессу и гиперхолестеринемии, это, в свою очередь, определяет важность исследования гена *MTHFR* [2, 5].

### **Цель исследования**

Оценка роли полиморфного варианта гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801133 (C677T)) в развитии ЖКБ.

### **Материалы и методы**

В качестве материала для исследования использованы образцы ДНК больных ЖКБ различной этнической принадлежности (99 русских, 87 татар, 10 индивидов других национальностей) в возрасте от 23 до 87 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан. Распределение по половому признаку среди больных было следующим: мужчин – 46, женщин – 150. Все обследованные являлись пациентами хирургического и гастроэнтерологического отделений ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа. У 123 человек был диагноз

ЖКБ средней степени тяжести, у 65 – легкой степени тяжести. Диагностику ЖКБ проводили на основании данных общеклинического обследования, ультразвукового исследования желчного пузыря, также был проанализирован липидный профиль сыворотки крови. В качестве контроля исследована группа здоровых индивидов без каких-либо признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом, состоящая из 274 человек различной этнической принадлежности (135 русских, 103 татар, 36 индивидов других национальностей). Среди индивидов контрольной группы было 202 мужчин, 72 женщины. Все больные БА дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (протокол от 21.09.2016г.).

Геномная ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных вариантов гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801133 (с.665C>T, р.Ala222Val) проводили с использованием набора реагентов для амплификации ДНК методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (ООО «Синтол», Москва) согласно инструкции фирмы-производителя на системе детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 (Bio-Rad, США).

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга использовался критерий  $\chi^2$ . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (odds ratio, OR), а также границ его 95% доверительного интервала (CI95%).

### **Результаты и обсуждение**

Нами проведено исследование полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* у больных ЖКБ и в контрольной группе, проживающих на территории Республики Башкортостан. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p>0,05$ ) для изученного полиморфного варианта. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* у больных ЖКБ и здоровых индивидов представлены в таблице (табл. 1). Частота наиболее распространённого аллеля rs1801133\*С гена *MTHFR* в контрольной группе русских составила 69,7%, в выборке татар – 78,6%, в объединённой контрольной группе – 74,3%.

В результате проведенного исследования была выявлена ассоциация полиморфного локуса rs1801133 гена *MTHFR* с риском развития желчнокаменной болезни в общей группе (табл. 1). Обнаружено, что аллель rs1801133\**T* полиморфного варианта гена *MTHFR* является маркером повышенного риска развития ЖКБ ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,03$ ,  $OR=1,37$ ,  $95\%CI 1,03-1,82$ ), его частота у лиц контрольной группы составила 25,7%, в группе больных ЖКБ - 32,1%. Аллель rs1801133\**C* существенно снижает риск возникновения ЖКБ ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,03$ ,  $OR=0,73$ ,  $95\%CI 0,5-0,9$ ). В группе больных ЖКБ выявлена повышенная частота генотипа rs1801133\**TT* (15,3%), по сравнению с контрольной группой (7,7%,  $\chi^2=6,9$ ,  $p=0,008$ ,  $OR=2,18$ ,  $95\%CI 1,21-3,93$ ).

Проведен статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* с риском развития желчнокаменной болезни у индивидов с учетом степени тяжести заболевания. В результате выявлено, что генотип rs1801133\**TT* является маркером повышенного риска средней степени тяжести ЖКБ ( $\chi^2=5,68$ ,  $P=0,02$ ,  $OR=2,2$ ,  $95\%CI 1,14-4,26$ ), частота в выборке больных составила – 15,5%.

**Таблица 1**

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* у больных ЖКБ и в контрольной группы**

		Генотипы						Аллели				N
		CC		CT		TT		C		T		
		n (%)	$\chi^2$ (p), OR	n (%)	$\chi^2$ (p), OR	n (%)	$\chi^2$ (p), OR	n (%)	$\chi^2$ (p), OR	n (%)	$\chi^2$ (p), OR	
Больные ЖКБ	Русские	48 (48,5)	0,05 (0,82)	32 (32,3)	1,22 (0,27)	19 (19,2)	3,41 (0,06)	128 (64,6)	1,32 (0,25)	70 (35,4)	1,32 (0,25)	99
	Татары	48 (55,2)	1,06 (0,30)	28 (32,2)	0,09 (0,75)	11 (12,6)	6,14 (0,14)	124 (71,3)	2,69 (0,10)	50 (28,7)	2,69 (0,10)	87
	В целом	100 (51,0)	1,24 (0,27)	66 (33,7)	0,3 (0,58)	30 (15,3)	<b>6,9 (0,008)*, 2,18</b>	266 (67,9)	<b>4,62 (0,03)*, 0,73</b>	126 (32,1)	<b>4,62 (0,03)*, 1,37</b>	346
Контроль	Русские	66 (50,0)	-	52 (39,4)	-	14 (10,6)	-	184 (69,7)	-	80 (30,3)	-	132
	Татары	62 (62,6)	-	34 (34,3)	-	3 (3,0)	-	158 (78,6)	-	43 (21,4)	-	99
	В целом	154 (56,2)	-	99 (36,1)	-	21 (7,7)	-	407 (74,3)	-	141 (25,7)	-	274

**Примечание:** n – численности групп; N – объем выборки; % - частота аллеля (генотипа); \* – уровень значимости  $p<0,05$  для результатов, помеченных этим значком.

Проведен анализ ассоциации полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* с наследственной отягощенностью у больных желчнокаменной болезнью. Частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1801133 у больных ЖКБ и в контрольной выборке представлены в табл. 2. Обнаружена ассоциация генотипа

rs1801133\*TT с наследственной отягощенностью у больных ЖКБ ( $\chi^2=7,31$ ,  $P=0,007$ ,  $OR=2,88$ , 95%CI1,3-6,37), частота его в выборке больных составила 19,3%, у здоровых индивидов – 7,7%.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1801133 гена *MTHFR* между больными ЖКБ и здоровыми индивидами, согласно их этнической принадлежности, не выявил статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

**Таблица 2**

**Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* в группе больных ЖКБ с наследственной отягощенностью и в контрольной группе**

<i>MTHFR</i>	Генотипы			Аллели		
	CC	TC	TT	N	C	T
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
Наличие в анамнезе ЖКБ у родственников	30 (52,6)	16 (28,1)	11* (19,3)	57	76 (66,7)	38 (33,3)
Отсутствие в анамнезе ЖКБ у родственников	70 (50,7)	50 (36,2)	18 (13,0)	138	190 (68,8)	86 (31,2)

**Примечание:** n – численности групп; N – объем выборки; % – частота аллеля (генотипа), \* – уровень значимости  $P < 0,05$  для результатов, помеченных этим значком.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* в зависимости пола показало, что у мужчин, больных ЖКБ, частота генотипа rs1801133\*TT (19,6%) была значительно выше, чем у здоровых индивидов (3,6%,  $\chi^2=15,1$ ,  $p=0,00001$ ,  $OR=6,46$ , 95%CI 2,26-18,45). У лиц мужского пола аллель rs1801133\*T полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* был обнаружен как маркер повышенного риска развития желчнокаменной болезни ( $\chi^2=6,01$ ,  $P=0,01$ ,  $OR=1,8$ , 95%CI 1,12-2,95), его частота составила 36,95% у больных ЖКБ и 24,35% - у здоровых индивидов. Аллель rs1801133\*C выявлялся у 63,04 % мужчин с ЖКБ и у 75,64% мужчин, не страдающих этим заболеванием. Было выявлено, что аллель rs1801133\*C снижает риск возникновения заболевания у мужчин ( $\chi^2=6,01$ ,  $P=0,01$ ,  $OR=0,5$ , 95%CI 0,3-0,89).

Не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов данного локуса между выборками женщин, больных ЖКБ, и женщин, не страдающих этим заболеванием.

Фермент *MTHFR* играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, катализируя восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который

представляет собой активную форму фолиевой кислоты, необходимую для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. Одним из белков, требующих переноса метильной группы от S-аденозилметионина, является фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза (PEMT) в качестве кофактора для производства фосфатидилхолина. Фосфатидилхолин и другие фосфолипиды стимулируют желчевыделение, что в свою очередь, способствует улучшению работы печени, устранению дискинезии желчных путей, препятствует образованию желчных камней. Повышение уровня гомоцистеина и уровня фермента PEMT наблюдалось во время образования желчных камней у трансгенных мышей, восприимчивых к желчнокаменной болезни, но не у мышей, устойчивых к образованию желчных камней [5]. По литературным данным установлена ассоциация полиморфизмов гена *MTHFR* с желчнокаменной болезнью и камнями в почках у лиц европеоидного происхождения [3].

Кроме того, ряд исследований подтверждает, что прогрессирование желчнокаменной болезни может привести к развитию рака желчного пузыря. Постоянное раздражение эпителия желчного пузыря приводит к воспалению и усиленной регенерации клеток, метаплазия ведет к последующей дисплазии и первоначальной стадии рака желчного пузыря. В работе Dixit R. с соавт. при исследовании индивидов, у которых был выявлен рак желчного пузыря и желчные камни установлена ассоциация полиморфного локуса A1298C гена *MTHFR* с риском развития рака желчного пузыря. Не выявлено ассоциации полиморфизма C677T гена *MTHFR* с риском развития данных заболеваний [4].

Определено, что уровни гомоцистеина также значительно различаются в популяциях, по литературным данным высокие уровни гомоцистеина могут быть определены как пороговые значения для развития проблем с литиазом [3]. Таким образом, определение уровня гомоцистеина и генетическое тестирование полиморфных вариантов в гене *MTHFR* у пациентов с ЖКБ может быть полезным в клинической практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Государственное задание Министерства науки и высшего образования РФ №075-03-2021-193/5»

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеева, С.Г. Желчнокаменная болезнь: современные представления об этиологии и патогенезе / С.Г. Дорофеева, Е. Н. Конопля, О. В. Мансимова, А. Н. Шелухина, О. С. Анюшонков // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2020. Т. 2. С. 21-25.
2. Трифонова, Е.А. Генетическое разнообразие и неравновесие по сцеплению в локусе метилентрагидрофолатредуктазы / Е. А. Трифонова, М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов // Генетика. 2008. Т. 44. № 10. С. 1410-1419.

3. Beksac, K. Relationship of Cholelithiasis and Urolithiasis with Methylenetetrahydrofolate Reductase Polimorphisms / K. Beksac, A. Tanacan, M. Cagan, H. G. Dönmez, E. Fadiloglu, C. Unal, MS Beksac // J Invest Surg. 2021. № 34(10). P. 1104-1107.
4. Dixit, R. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism (MTHFR) in Patients with Gallbladder Cancer / R. Dixit, G. Singh, M. Pandey, S. Basu, S. K. Bhartiya, K K Singh, V. K. Shukla // J Gastrointest Cancer. 2016. № 47(1). P. 55-60.
5. Zhang, J. Hyperhomocysteinemia from Trimethylation of Hepatic Phosphatidylethanolamine During Cholesterol Cholelithogenesis in Inbred Mice / J. Zhang, D.E. Handy, Y. Wang, G. Bouchard, J. Selhub, J. Loscalzo, M.C. Carey // Hepatology. 2011. V. 54 (2). P. 698-706.

УДК 159.9 316.6

Хазигалева А.В.

### **ТАРГЕТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Научный руководитель – старший преподаватель Волкова А.Т.  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

#### **Резюме**

В данной статье описывается таргетное лечение разных молекулярных подтипов рака молочной железы.

**Ключевые слова:** биология, генетика, молекулярная биология, предиктивная медицина, медицина будущего, таргетная терапия, рак молочной железы.

Khazigaleeva A.V.

### **TARGETED TREATMENT OF BREAST CANCER**

Scientific Advisor – senior lecturer A.T. Volkova  
*Bashkir state medical University, Ufa*

#### **Abstract**

This article provides targeted treatment of different molecular subtypes of breast cancer.

**Key mwords:** biology, genetics, molecular biology, predictive medicine, medicine of the future, targeted therapy, breast cancer.

#### **Актуальность**

Рак молочной железы является одним из самых распространенных видов злокачественных заболеваний в мире, которое имеет высокую смертность. Сегодня для лечения данной болезни используются разные способы, в том числе и применение таргетной терапии.

#### **Цель работы**

Выяснить, что такое таргетная терапия, как таргетная терапия применяется в лечении рака молочной железы

#### **Материалы и методы**

Аналитический метод

#### **Результаты и обсуждение**

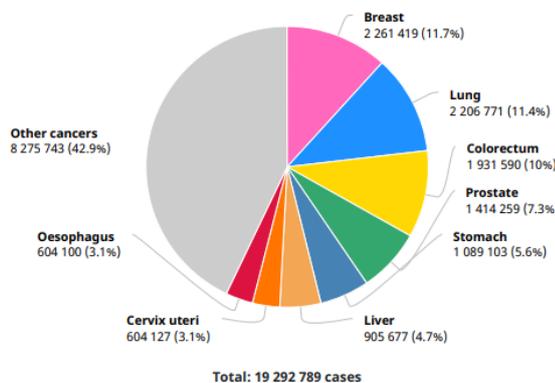
Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных видов злокачественных заболеваний в мире. По данным с сайта World Health Organization на 2020 год в мире было зарегистрировано 2 261419 новых заболевших РМЖ, 30,3% случаев от этого числа оказались летальными.

## All cancers

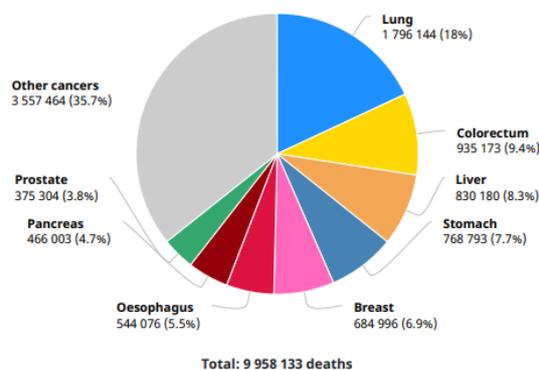
Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



<https://gco.iarc.fr/today>

Таргетная (молекулярно-нацеленная) терапия – такой вид терапии, про которой используются противоопухолевые препараты, направленно действующие на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессированию и метастазированию [1].

Преимущества таргетной терапии:

- высокая эффективность в сравнении с цитотоксической химиотерапией, что подтверждается клиническими исследованиями и испытаниями;
- невысокая вероятность побочных эффектов, т.к. вредное воздействие на организм человека от таргетных препаратов снижается в несколько раз при целевом воздействии непосредственно на опухолевые клетки, тогда как здоровые клетки не охватываются терапией и сохраняют свою жизнеспособность;
- экономическая и временная эффективность в том числе и минимизация вреда при неверно назначенном лечении;
- таргетные препараты, дополняя химио- и гормонотерапию, в ряде случаев позволяют существенно повысить эффективность лечения без серьезного усугубления токсичности.

Недостатки таргетной терапии:

- процесс создания препаратов на основе моноклональных антител сложный и дорогостоящий

- мишени, которые блокируются в опухолевых клетках, имеют и свое физиологическое назначение в нормальных клетках. Следовательно, при их блокировке возникают побочные эффекты, однако они менее выражены, чем при применении цитотоксических химиопрепаратов, «убивающих» как живые, так и опухолевые клетки. Эти эффекты чаще связаны не с токсичностью препарата, а с влиянием на собственную мишень. Например, препараты, блокирующие рецепторы эпидермального фактора роста, часто вызывают высыпания на коже, обусловленные воздействием на здоровый эпидермис. Среди прочих побочных эффектов следует отметить риск появления высокого кровяного давления [2,3].

Выбор тактики лечения рака основывается на определении молекулярного подтипа опухоли.

Молекулярный тип	Эстроген-позитивный (ER+/ PR+/-)		HER2+	Трижды негативный (ER-/PR-/Her2-)
Подтип	Люминальный А (Her2-)	Люминальный В (PR -/ Her2 +/-)	Her2+	Базальноклеточно-подобный
Частота встречаемости	40-60%	15%	10%	10-25%
Особенности генетики	Низкая экспрессия Ki67, высокая экспрессия ESR1, GATA3, FOXA1, XBP1, cMYB	Низкая экспрессия ER-связанных генов, высокая экспрессия Ki67, амплификация гена циклина D, мутации BRCA2	Высокая экспрессия Her2 и ассоциированных генов, высокая частота мутаций гена TP53, высокая генетическая нестабильность	Экспрессия генов, характерных для миоэпителия (цитokerатины 5,6,17), высокая частота мутаций TP53, BRCA-1
Степень дифференцировки	Высоко- и умеренно дифференцированные	Умеренно- и низко дифференцированные	Низко дифференцированные	Низко дифференцированные
Прогноз	Благоприятный	Промежуточный	Неблагоприятный	Неблагоприятный
Чувствительность к химиотерапии	Низкая	Промежуточная	Чувствительная к антрациклинам	Чувствительная к препаратам платины

<https://info.region03.ru/tubulyarnaya-kartsinoma-molochnoy-zhelezy-cto-eto.html>

### Таргетная терапия трижды негативного рака молочной железы

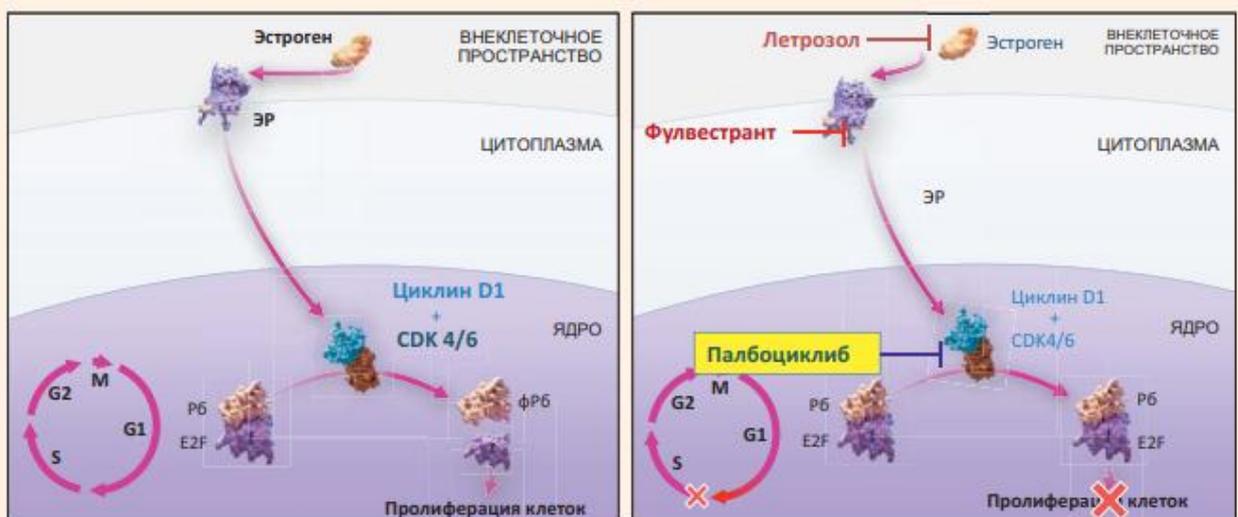
Данный молекулярный тип РМЖ встречается в 8–20% случаев РМЖ и клинически характеризуется неблагоприятным течением. ТНРМЖ (трижды негативный рак молочной железы) развивается из базального эпителия и является низкодифференцированной опухолью с очень высоким митотическим индексом и метастатическим потенциалом.

Благодаря этим свойствам ТНPMЖ характеризуется агрессивным течением и отсутствием рецепторов для терапевтического воздействия.

Большой интерес вызывает группа PARP-ингибиторов, которая изучается сейчас в большей степени при данном подтипе PMЖ. Биологическое сходство тройного негативного или базальноподобного и BRCA1-ассоциированного PMЖ дает основание для использования аналогичных лечебных подходов, направленных на поломки пути BRCA1. Например, известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1- ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, например, производные платины. Ингибиторы PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза) активируют восстановление разрывов цепи ДНК, предотвращая ее повреждение в опухолевых клетках, и является возможной терапевтической мишенью при BRCA1-ассоциированном PMЖ. Ингибирование PARP предотвращает активацию ферментов репарации ДНК и приводит к нарушению восстановления разрывов цепи ДНК. В результате накопления таких разрывов происходит арест репликации и формируются разрывы двухцепочечной ДНК, что в итоге ведет к генетической нестабильности и гибели опухолевой клетки [4].

### Таргетная терапия эстроген-позитивного рака молочной железы

Рисунок 1. Механизм действия палбоциклиба



- Передача сигнала от эстрогенового рецептора происходит через белки и дальнейшее взаимодействие циклина D1 с CDK4/6 в ядре
- В результате происходит накопление митотических сигналов, достаточное для преодоления контрольной точки перехода

- Палбоциклиб селективно подавляет CDK4/6 и обладает синергизмом с препаратами для гормонотерапии
- Селективное подавление CDK4/6 и арест цикла в G1 эффективно контролируют деление и клеточную пролиферацию

CDK – cyclin-dependent kinase; ER – estrogen receptor; E2F – E2 transcription factor; G – gap; M – mitosis; pRb – phosphorylated retinoblastoma; Rb – retinoblastoma; S – synthesis

Ключевыми регуляторами клеточного цикла являются циклин-зависимые киназы (CDK) – большое семейство серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Гиперактивация CDK4/6 приводит к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы pRB с последующим высвобождением ранее блокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации ДНК (S) и итоговой клеточной прогрессии. При раке молочной железы с экспрессией рецепторов эстрогенов потеря контроля над CDK4/6 является ключевым механизмом эстроген-независимой активации нижележащих сигнальных путей, поэтому совместная блокада гормональных рецепторов и CDK4/6 представлялась весьма многообещающей. В исследованиях на клеточных линиях ЭР+ (эстроген-позитивного) РМЖ был подтвержден синергизм двойного ингибирования CDK4/6 и рецепторов эстрогенов. Основоположителем и первым представителем нового класса онкологических препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ – стал палбоциклиб, который представляет собой малую молекулу – обратимый пероральный ингибитор CDK4/6. При доклиническом тестировании на широкой панели клеточных линий рака молочной железы препарат ингибировал рост подвариантов с экспрессией ЭР или амплификацией HER2. Активность палбоциклиба коррелировала с выраженной блокадой гиперфосфорилирования pRb и последующим арестом чувствительных клеток в фазе G1. В комбинации с тамоксифеном палбоциклиб продемонстрировал синергизм и эффективность в отношении тамоксифен-резистентных линий РМЖ, что позволяет говорить о возможности преодоления гормонорезистентности. Проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность палбоциклиба в комбинациях с нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом, а также с антиэстрогеном фулвестрантом в 1-й и 2-й линиях гормонотерапии ЭР+ метастатическим РМЖ [5].

### **Таргетная терапия HER2-позитивного рака молочной железы**

В человеческом организме рецептор HER2/neu располагается в здоровых тканях, в которых он через систему сигнальной трансдукции участвует в таких процессах, как пролиферация, ангиогенез, а также апоптоз.

Можно выделить два вида лекарственных средств, используемые на практике при амплификации HER2/neu: моноклональные антитела и ингибиторы молекулы тирозинкиназы

Первым лекарственным средством таргетной терапии стали применять трастузумаб (герцептин). Трастузумаб является гуманизированным моноклональным антителом (иммуноглобулин подкласса G1), которое на уровне высокой избирательности вступает в

контакт с внеклеточным доменом рецептора HER2. Экспериментально подтверждено, что при данном взаимодействии снижается пролиферация раковых клеток человека, имеющие гиперэкспрессию HER2/neu. Помимо антипролиферативного действия, трастузумаб инициирует благодаря активации антителозависимой клеточной цитотоксичности - противоопухолевый иммунный ответ. В структуре трастузумаба присутствует домен Fc, именно его распознают эффекторные клетки иммунной системы, занимающиеся экспрессией рецептора Fcγ. Результатом является связывание естественных киллеров с доменом Fc трастузумаба, проводящее к лизису раковой клетки.

Далее в лечении HER2 позитивного РМЖ стала разработка и применение препарата лапатиниб (тайверб), который был применен в клинической практике в 2000-х гг. Тайверб – лекарственное средство, которое входит в группу ингибиторов тирозинкиназы. Лапатиниб обладает двойным ингибитором действием, воздействуя на внутриклеточные домены рецепторов ErbB1 и ErbB2, обратимо связывается с цитоплазматической АТФ, являющийся связывающей частью тирозинкиназы и блокируя фосфорилирование и активацию рецептора, приводя к блокированию передачи сигнала внутрь клетки. Комбинированное подавление обоих HER1/HER-2 рецепторов при опухоли молочной железы HER-2(+) является наиболее эффективным. В отличие от других быстрорастворимых ингибиторов тирозинкиназ лапатиниб обладает более медленной диссоциацией [6].

### **Заключение и выводы**

Таким образом, таргетная терапия является одной из самых эффективных видов лечения рака молочной железы с невысокой вероятностью побочных эффектов. Также в некоторых случаях существует только таргетное лечение РМЖ.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Рак молочной железы», 2021г.
2. Мирошина, Ю.Д. Применение таргетной терапии в лечении онкологических заболеваний / Ю. Д. Мирошина // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – № 85-9. – С. 76-78. – DOI 10.18411/trnio-05-2022-397. – EDN XIEJTE.
3. Стенина, М. Б. Таргетная терапия рака молочной железы / М.Б. Стенина, М.А. Скрыпникова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 25. – С. 42-45. – EDN SFUSZX.
4. Стенина, М.Б. Таргетная терапия рака молочной железы / М. Б. Стенина, М. А. Скрыпникова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 25. – С. 42-45. – EDN SFUSZX.
5. Артамонова, Е.В. Новая стратегия лекарственного лечения люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы / Е.В. Артамонова // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 30-37. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-6-30-37. – EDN YUATGZ.

б. Таргетная терапия HER2-позитивного рака молочной железы / А.А. Нурмухамедова, А.Р. Утаралина, К.В. Шахов, А.С. Добрынин // Лучшая студенческая статья 2020: сборник статей XXXII Международного научно-исследовательского конкурса, Пенза, 25 октября 2020 года. – Пенза: "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г.Ю.), 2020. – С. 206-208. – EDN DUKKVX.

*Сведения об авторах статьи:*

1. **Хазигалева Алина Василевна** - студентка 1 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.  
Email: khazigaleeva.alina@mail.ru

УДК 616.155.392

Ханова М.Р.

**ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ В Г. БИРСК ЗА ПЕРИОД С 2019 ПО 2021 ГОДА**

Научный руководитель – к.б.н., доцент кафедры биологии Измайлова С.М.  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

В работе представлены теоретические основы острых лейкозов, проведён анализ показателей заболеваемости острым лейкозом среди населения г. Бирск. Выявлено снижение общей заболеваемости и смертности по состоянию на 2021 год, также замечена положительная динамика касательно пятилетней выживаемости, что может быть результатом квалифицированной работы врачей поликлинического звена.

**Ключевые слова:** Острый лейкоз, гематология, общая заболеваемость, смертность.

Khanova M.R.

**STUDY OF THE INCIDENCE OF ACUTE LEUKEMIA IN THE CITY OF BIRSK FOR THE PERIOD FROM 2019 TO 2021**

Scientific Advisor- Ph. D. in Biology, Associate Professor of the Department of Biology  
Izmailova S.M.

*Bashkir State Medical University, Ufa*

**Abstract**

The paper presents the theoretical foundations of acute leukemia, the analysis of the incidence of acute leukemia among the population of the city of BirsK

**Key words:** Acute leukemia, hematology, general morbidity, mortality.

**Актуальность**

Лейкоз - актуальная проблема современной гематологии, требующая всестороннего изучения и решения.

Основной причиной развития заболевания является дисбаланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток, который приводит к повреждению нормального кроветворения. Опухолевые клетки образуются в ткани красного костного мозга и в последующем мигрируют в периферическую кровь, с током крови распространяются в различные органы [3].

Их развитие обусловлено воздействием химических, физических, биологических канцерогенов. Среди них особое значение принадлежит ионизирующей радиации, другим видам облучения, химическим веществам (бензолу и его производным), цитостатическим лекарственным препаратам, РНК- и ДНК- онковирусам. Причем лейкозогенный эффект реализуется в условиях нарушенной резистентности и реактивности организма, особенно при наследственных и приобретенных дефектах иммунной системы [4].

Основной рекомендацией по лечению острого лейкоза является проведение полихимиотерапии – терапии комбинацией химиопрепаратов, которые различным образом блокируют рост опухолевых клеток. Также возможно лечение лучевой терапией, таргетной терапией, иммунотерапией и трансплантацией костного мозга [2].

По данным различных зарубежных канцер-регистров показатель заболеваемости острыми лейкозами в мире составляет около 5-6 случаев на 100 тыс. населения в год. Так, заболеваемость острыми миелоидными лейкозами достигает 4 случаев, острыми лимфоидными лейкозами - 1,5 случая на 100 тыс. взрослого населения в год [1].

Заболеваемость ОЛ высока в развитых странах, в частности, среди белого населения США (мужчины – 11, женщины – 7), на Гавайских островах (мужчины – 11, женщины – 7), Австралии (мужчины – 12, женщины – 8), Европе (мужчины – 10, женщины – 6), среди евреев Израиля (мужчины – 9, женщины – 6). И низка в большинстве стран Азии (Китай: мужчины – 5, женщины – 4) и Африки (мужчины – 3, женщины – 3).

Заболеваемость в России, по данным регистрационного исследования, составила 1,32 случая на 100 тыс. взрослого населения [5].

В Республике Башкортостан показатель заболеваемости острым лимфолейкозом за 2011 год составлял 0,81 случаев на 100 тыс. населения, острым миелолейкозом - 1,57 [6].

### **Цель работы**

Проведение анализа показателей заболеваемости острым лейкозом среди населения г. Бирск

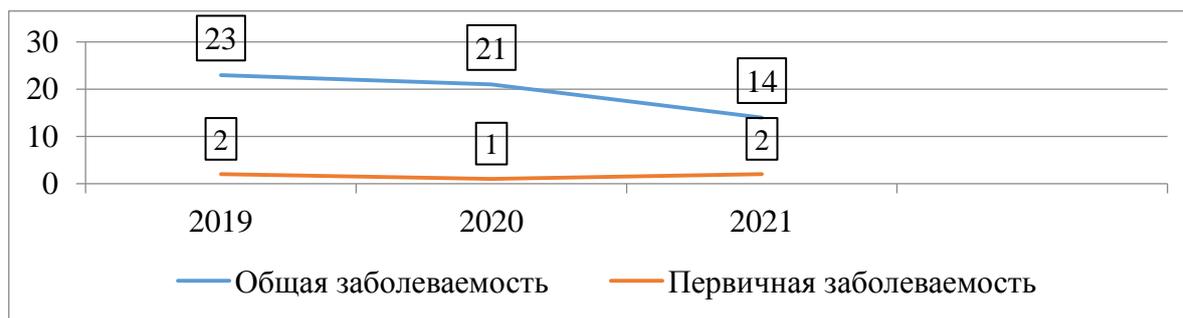
### **Материалы и методы**

Обзор литературных источников. Анализ статистических данных.

### **Результаты и обсуждения**

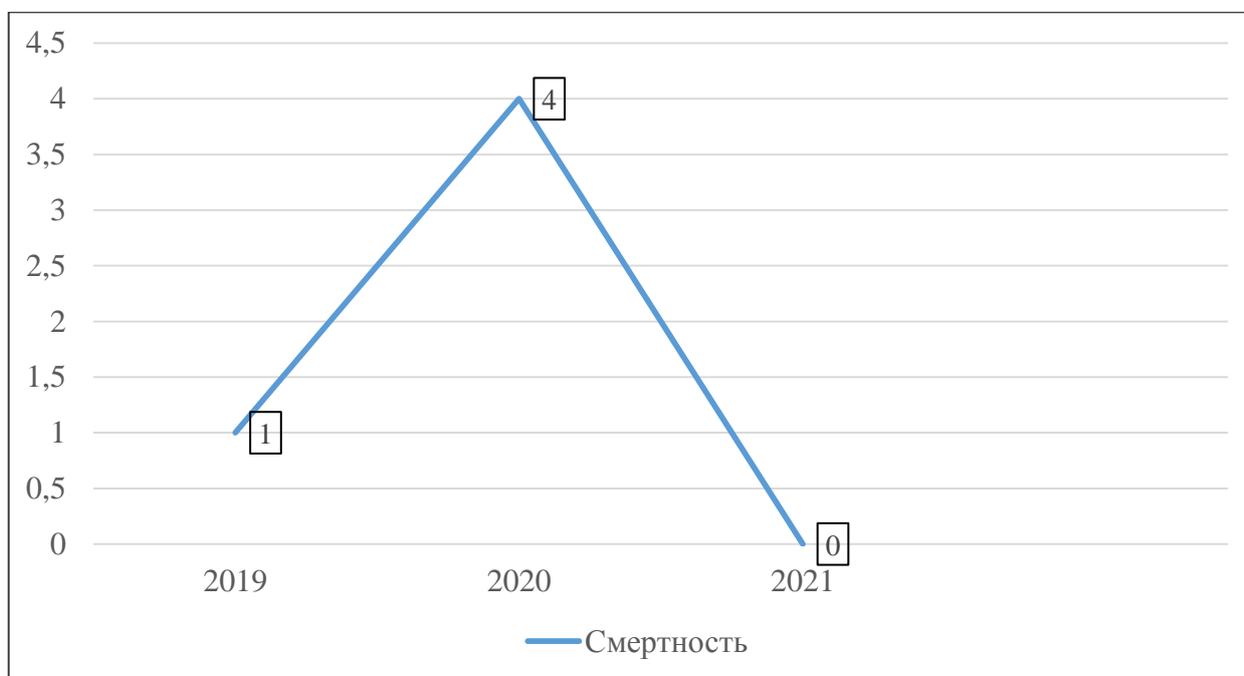
На первом этапе нашего исследования был проведён анализ показателей заболеваемости острым лейкозом среди населения г. Бирск за 2019-2021 года. Данные получены со статистической формы №35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями».

Показатели общей и первичной заболеваемости отражают состояние здоровья пациента и качество оказания медицинской помощи. В результате анализа показателей общей и первичной заболеваемости острыми лейкозами в г. Бирск выявлено значительное снижение общей заболеваемости в 2021 г. (N=14 случаев) по сравнению с 2019 годом. (N=23 случая) (рис. 1). При этом первичная заболеваемость находится примерно на одном уровне.



**Рис. 1.** Динамика заболеваемости ОЛ среди населения г. Бирск за 2019-2021 гг.

Анализ показателей смертности пациентов с ОЛ показал, что смертность возросла в 2020 году по сравнению с 2019 и значительно снизилась в 2021 (рисунок 2). Что вероятно связано с пандемией Covid-19 в 2020 году.



**Рис. 2.** Показатели смертности пациентов с острым лейкозом в г. Бирск за 2019-2021 гг.

Рассмотрев долю пациентов, стоящих на учёте более 5 лет с момента установления диагноза от общего количества больных ОЛ за 2021 год (рисунок 3), выявлен большой процент (85,7) больных, стоящих на учёте более 5 лет с момента постановки диагноза, что показывает выявление большей части больных ОЛ на ранних стадиях. Это влечёт за собой повышение выживаемости.



**Рис. 3.** Доля пациентов с острым лейкозом, стоящих на учёте более 5 лет с момента установления диагноза за 2021 год в г. Бирск.

Проведенный анализ доли ОЛ в структуре всех заболеваний кроветворной системы в 2021 году в г. Бирск выявил, что острые лейкозы занимают третье место в структуре всех заболеваний кроветворной системы и составляют 2,2 % (табл.).

**Таблица**

**Доля острых лейкозов в структуре заболеваний кроветворной системы в 2021 году в г. Бирск**

Заболевания кроветворной системы	Абс.	%
Всего	626	100
Анемии	592	94,5
Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3	0,7
Нарушения свёртываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния	17	2,6
Острые лейкозы	14	2,2

### Выводы

1. Наблюдается положительная динамика по выявлению больных ОЛ.
2. Смертность снижается, заболевание всё чаще диагностируется на ранних стадиях, что свидетельствует о качественной и профессиональной работе медицинских работников амбулаторной и стационарной помощи, а также о осведомлённости граждан в вопросах собственного здоровья и внимательном отношении к нему.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмерзаева З.Х. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации // Федеральное государственное бюджетное учреждение

- «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018
2. Бабяк А.С. Острые лейкозы. Международный студенческий научный вестник/ Бабяк А.С., Полина А.В., Шилова Е.П. – 2018. – № 4-2.
  3. Демидова И. А. Эпигенетические нарушения при острых лейкозах // Клиническая онкогематология – 2008. Т. 1. №1 – С. 16-20.
  4. Лемешонок Л.С., Висмонт Ф. И. Патологические аспекты гемобластозов. лейкозы // Министерство Здравоохранения Республики Беларусь Белорусский Государственный Медицинский Университет кафедра патологической физиологии 2019.
  5. Паровичникова Е.Н. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. М.: Практика, 2012. Р. 153–207.
  6. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013.– ил. – 289 с.

***Сведения об авторе статьи:***

1. **Ханова Милана Руслановна** - студентка Педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. e-mail: [hanova-milana@mail.ru](mailto:hanova-milana@mail.ru).

УДК 616.155.18

Хасанова А.Т.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ  
МИКОВСКОГО-ШОФФАРА**

Научный руководитель – к.б.н., доцент Измайлова С.М.  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**Резюме**

Болезнь Минковского-Шоффара - наследственное заболевание, точная распространенность которого неизвестна из-за отсутствия общепринятых стандартов диагностики. Во избежании ошибочных диагнозов, а следовательно, терапии, необходимо выяснить методы диагностики.

**Ключевые слова:** наследственный сфероцитоз, гемолитическая анемия, спленэктомия, мембранопатия.

Hasanova A.T.

**PREVALENCE, PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF MINCOWSKI-CHOFFAED  
DISEASE**

Scientific advisor – PhD in Biological sciences, Associate Professor Ismailova S.M.  
*Bashkir State Medical University, Ufa*

**Resume**

Mikowski-Choffard disease is a hereditary disease whose prevalence is unknown due to the lack of generally accepted diagnostic standards. In order to avoid erroneous diagnoses and, consequently, therapy, it is necessary to find out diagnostic methods.

**Key words:** hereditary spherocytosis, hemolytic anemia, splenectomy, RBC membrane defect.

**Актуальность**

По данным национальных регистров в мире сегодня встречается 2,2:10000 человек с установленным диагнозом наследственный сфероцитоз (НС) [1], чаще встречается в Японии, в США и Северной Европы [5]. Показатель заболеваемости в странах Африки и Юго-Восточной Азии крайне мал. Данное заболевание широко распространено в России (1:2500-1:5000 населения), но диагностировать его удается далеко не всегда, так как возможно скрытое течение болезни. При правильной дифференциальной диагностике редкой эритропатии исход заболевания благоприятный.

**Цель работы**

Изучить распространенность, патогенез и диагностику наследственного микросфероцитоза среди населения.

**Результаты и обсуждение**

Наследственный сфероцитоз (НС) — распространенное заболевание, имеющее наследственный характер, характеризующееся анемией, желтухой и спленомегалией. Данное заболевание известно во всем мире с прошлого столетия, и оно является наиболее

распространенной наследственной анемией у лиц североευропейского происхождения [9]. Однако точная статистика распространенности по миру неизвестна, ввиду того что нет общепринятых стандартов диагностики и определения степени выраженности заболевания. В некоторых регионах мира, особенно в средиземноморских странах, болезнь может встречаться чаще. Также стоит отметить, что НС встречается во всех этногруппах и расах. В любом случае, чтобы установить точную распространенность болезни, требуется проведение генетических исследований в разных регионах мира.

Клиника НС вариабельна и имеет различную тяжесть течения, у многих пациентов наблюдается хорошо компенсированная гемолитическая анемия. У одной группы людей заболевание протекает бессимптомно, у другой - тяжелая гемолитическая анемия, которая требует переливания отдельных форменных элементов крови- эритроцитов. При наследственном сфероцитозе первичным поражением является уменьшение площади поверхности мембраны, это приводит к снижению деформируемости из-за дефектов мембранных белков. В генах, кодирующих эти мембранные белки, найдены изолированные мутации; распространенные наследственные мутации, связанные со сфероцитозом, не выявлены. Атипичные сфероциты фагоцитируются и разрушаются в селезенке, что является основной причиной гемолиза при данном заболевании.

*Патогенез.* Наследственный сфероцитоз впервые описан Оскаром Минковским (1900), но более подробно был изучен лишь в 1908 году Анатодем Шоффаром [3]. Наследственный сфероцитоз (НС) представляет собой тяжелое заболевание аутосомно-доминантного наследования (тем не менее, примерно четверть впервые выявленных случаев данного заболевания имели рецессивный тип наследования) [4], которое вызывается мутациями в гене, кодирующего синтез спектрина- одного из белков цитоскелета мембраны эритроцитов.

На сегодняшний день считается, что наследственный сфероцитоз в 90% случаев вызван мутациями в генах ANK1, SPTA1, SPTB, SLC4A1 и EBP42, кодирующих белки мембраны красных кровяных клеток: анкирин, альфа-спектрин, бетта-спектрин, белки полосы 3 и 4.2. Реже возникают мутации бандированного белка 3 и паллидина [5]. Остальные наследуются по аутосомно-рецессивному типу из-за мутаций в SPTA1 и EBP42 [8].

В результате мутаций белков мембраны эритроцитов, повышается проницаемость биологической мембраны для катионов натрия, вследствие этого набухание эритроцита может приводить к гемолизу клетки, что наблюдается уже при 0,6-0,7% растворе NaCl [6], а также снижению пластичности, что приводит к изменению нормальной дисковидной формы эритроцита на сферообразную, центральное просветление отсутствует, что хорошо

прослеживается в периферическом мазке крови человека, больного сфероцитозом. Сфероцитам, из-за низкой способности к деформации и шарообразной формы, тяжелее проходить через селезеночные синусоидные капилляры и микроциркуляторное русло (МЦР) других органов. Как следствие, поврежденные кровяные клетки фагоцитируются в красной пульпе селезенки. В норме эритроцит живет 80-120 дней, а при гемолитической микросфероцитарной анемии Минковского-Шоффара около 8-10 дней.

*Диагностика.* При подозрении на НС или иные виды гемолитической анемии пациента назначают общий анализ крови с вычислением ретикулоцитарного индекса, определение общей морфологии эритроцитов. Также назначают биохимический анализ крови с определением количества билирубина и его фракций, электрофорез мембраны эритроцитов. При обнаружении признаков гемолитической анемии назначают дифференциальную диагностику для постановки точного диагноза НС. Диагностика включает определение типов гемоглобина, эритроцитометрии и построение кривой Прайс-Джонса, определение энзимов эритроцитов, осмотической резистентности эритроцитов, определение типов гемоглобина, проба Кумбса- прямая и непрямая, а также сбор семейного анамнеза.

Полученная информация позволяет сделать выводы о наличии заболевания, все подтверждается результатами лабораторных исследований и семейным анамнезом.

По результатам исследований получаем (см. таблицу).

**Таблица**

**Результаты лабораторных исследований и семейного анамнеза**

Анемия	Нормохромная/гиперхромная Гиперрегенераторная Микросфероцитарная Пойкилоцитоз
Гематологический анализ	MCV на нижней границы нормы MCH в пределах нормы (но на этом фоне уменьшение значения среднего диаметра <7.2-7.0мкм) MCHC в пределах нормы RDW в норме, при гемолитическом кризе повышается
Биохимический анализ крови	ТВП увеличен за счет не прямой фракции ЛДГ повышен ЩФ повышена
Осмотическая резистентность эритроцитов	Минимальная снижена (лизис при 0,6-0,7% в растворе NaCl) Максимальная повышена или в норме (лизис при 0,3-0,25% в растворе NaCl)
Проба Кумбса	Отрицательная
Эритроцитометрия построение кривой Прайс-Джонса	Диаметр эритроцитов снижен Эритроцитометрическая кривая смещена влево
Ферменты эритроцитов	Г6ФД в пределах нормы Пируваткиназа в пределах нормы

Диагностику НС проводят с другими видами гемолитической анемии (ферментодефицитные, иммунные, талассемия); гепатитами различной этиологии; гемолитической болезнью новорожденного (ГБН); синдромом Жильбера [7].

Дифференциальная диагностика редкого заболевания Минковского-Шоффара необходима во избежания ошибочного диагноза с похожей клиникой, ведь в таком случае анемия принимается как следствие, а не причина заболевания, что существенно меняет тактику лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. И.В.Караулько. Случай наследственной гемолитической микросфероцитарной анемии Миньковского-Шаффара// Журнал ГрГМУ. 2008 №4. С. 131-132.
2. <https://volgograd.medsu.ru/spravochnik-zabolevaniy/nasledstvennyy-mikrosferotsitoz/>.
3. Самойленко И.Г., Долинский В.В., Карпович М.В., Павлов И.М., Ткаченко О.В. Клинический случай гемолитической анемии с вторичным хроническим пиелонефритом и внутриклеточной инфекцией у ребенка 7 лет // ЗР. 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-gemoliticheskoy-anemii-v-sochetanii-s-vmorichnym-hronicheskim-pielonefritom-i-vnutrikletochnoy-infektsiey-u>.
4. Самойленко И.Г., Долинский В.В., Карпович М.В., Павлов С.М., Ткаченко О.В. Клинический случай гемолитической анемии в сочетании с вторичным хроническим пиелонефритом и внутриклеточной инфекцией у ребенка 7 лет // ЗР. 2017. №3. С.396-400.
5. Богданов А. Н., Мазуров В. И. Гемолитические анемии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2011. №3.с.103-114.
6. Нагорная Н.В., Вильчевская Е.В., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П., Марченко Е.Н., Юлдашева С.А. Гемолитические анемии у детей // ЗР. 2013. №8 (51). С.175-180.
7. Стременкова И.А., Душко С.А. Наследственный микросфероцитоз. Гемофилия у детей// методическая разработка для студентов V курса педиатрического факультета по разделу «Гематология». С.6-8.
8. Gus Gonzalez, author Besa EC, editor. Hereditary Spherocytosis. Medscape. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/206107-overview>.
9. Silverio Perrotta, Patrick G Gallagher, Narla Mohandas. Hereditary spherocytosis// The Lancet/18–24 October 2008, P1411-1426.

### *Сведения об авторах статьи:*

1. **Хасанова Алина Тагировна** – студент 1 курса лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

УДК 612.82; 616-099.9:

Холбегов М.Ё., Муродова Ф., Шукурова М.Т.

**ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У УШАСТЫХ ЕЖЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЯХ**

*ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,  
Таджикистан*

**Резюме**

Несмотря на то, что вопросы гибернации исследуются на протяжении многих десятилетий, изучение адаптивных возможностей и ресурсов, которыми обладает мозг гибернирующих животных, по-прежнему, остается актуальным. В первую очередь это касается изучения процессов высшей нервной деятельности (ВНД), памяти, сохранения временных связей, и ранее усвоенного объема биологически полезной информации у зимоспящих животных.

У ежей в период гипобиоза подавлены все формы условно-рефлекторной деятельности, при естественном пробуждении восстановление пищеводвигательных рефлексов происходит быстрее, чем у необученных животных.

**Ключевые слова:** позвоночные животные, гипобиоз, условные рефлексы, дифференцированное торможение, поведение.

KHolbegov M.Uo., Murodova F., Shukurova M.T.

**THE STUDY OF CONDITIONED REFLEX AND BEHAVIORAL ACTIVITY IN EARED  
HEDGEHOGS UNDER VARIOUS PHYSIOLOGICAL CONDITIONS.**

*GOU Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino,"Tadjikistan*

**Abstract**

Despite the fact that the issues of hibernation have been studied for many decades, the study of adaptive capabilities and resources possessed by the brain of hibernating animals is still relevant. First of all, this concerns the study of the processes of higher nervous activity (GNI), memory, the preservation of temporary connections, and the previously assimilated amount of biologically useful information in winter-sleeping animals.

In hedgehogs during hypobiosis, all forms of conditioned reflex activity are suppressed, with natural awakening the restoration of food-motor reflexes occurs faster than in untrained animals.

**Key words:** vertebrates, hypobiosis, conditioned reflexes, differential inhibition, behavior.

**Актуальность исследования**

Физиология спячки животных изучается в течение длительного периода [1,3,4,5] и к настоящему времени получены убедительные данные по изменению морфологических и функциональных особенностей у зимоспящих и летнеспящих животных.

Существенный вклад в проблему эстивации и гибернации внесены и таджикскими учеными [2,6]. В частности они выявили некоторые физиологические и биохимические особенности представителей рептилий (серого варана) и млекопитающих (сусликов), обитающих в аридных зонах Таджикистана. Показано, что у представителей рептилий - серого варана в период эстивации наблюдается снижение уровня метаболизма, который является наиболее

фундаментальным критерием этих состояний. В то время как у сусликов переход в состояние эстивации приводит к нарушению условнорефлекторной деятельности и снижению функции слухового и зрительного анализаторов.

Несмотря на то, что вопросы гибернации и эстивации исследуются на протяжении многих десятилетий, изучение адаптивных возможностей и ресурсов, которыми обладает мозг гибернирующих животных, по-прежнему, остается актуальным. В первую очередь это касается изучения процессов высшей нервной деятельности (ВНД), памяти, сохранения временных связей, и ранее усвоенного объема биологически полезной информации у зимо- и летнеспящих животных в сравнительном аспекте. Решение этих вопросов способствует расшифровке механизмов функционирования мозга у торпидаторов [7].

### **Цель исследования**

Исследовать особенности образования условных реакций и изменение вегетативных показателей у ежей при различных физиологических состояниях.

### **Материалы и методы исследования**

Опыты проводились в ЦНИЛ ГОУ «ГГМУ имени Абуали ибни Сино» в 4-х сериях: 1-я серия проводилась в активный период жизнедеятельности; 2-я серия - в период впадения ежей в зимнюю спячку; 3-я серия - в период естественного пробуждения из состояния зимней спячки, с применением классических методов образования положительных и отрицательных условных рефлексов разработанный академиком Х.М.Сафаровым (1989) с модификации профессором М.Б.Устоевым (1994).

### **Результаты исследования**

Опыты по изучению врожденных форм поведения у ушастых ежей проводились по методике пищедобывательных условных инструментальных рефлексов, в специально сконструированной камере размером 80x50x40 см из плексигласа. Камера, как и в опыте с желтопузиками, состояла из двух частей, где в большом отсеке были вмонтированы кормушки и условные раздражители-правая и левая лампочка. Отсеки были отделены подвижной шторкой, где ежи находились перед опытом.

В активный период жизнедеятельности пищедобывательные рефлексы на применение «правой лампочки» проявлялись после 11,3 сочетаний условного раздражителя с безусловным и укреплялись после 62,4 сочетаний. Время латентного периода составляло 13,0 секунд, время подхода к кормушке –14,1 секунд, время возвращения ежей в стартовый отсек составило 19,1секунды. Величина правильных ответов достигает 80,2%.

По мере укрепления условного рефлекса сформировалась и определённая устойчивая траектория подхода к подкрепляемой кормушке. Животные на подачу условного сигнала выходили из стартового отсека, двигаясь по этой траектории к кормушке, и после получения пищевого подкрепления возвращались обратно по данному пути в стартовый отсек. В первый опытный день правильность выполнения условных реакций составила 20%; во второй – достигала 45%; к третьему дню – 68%; к четвёртому 80%. В дальнейшем условная реакция стабилизировалась и держалась на достигнутом уровне (табл.).

**Таблица**

**Изменения показателей условнорефлекторной и общеповеденческой деятельности у ушастых ежей при различных физиологических состояниях (M±m)**

Параметры	Серии опытов	1 период	2 период	3 период	4 период
Положительный условный рефлекс (кол.соч.)	Проявление	11,3±0,29		21,2±0,29*	10,0±0,39
	Упрочение	62,4±0,42		85,1±0,86*	61,1±0,30
Отрицательный условный рефлекс (число прим.)	Проявление	15,2±0,19		18,3±0,20*	8,7±0,59*
	Упрочение	53,3±0,27		75,3±0,37*	54,8±0,29
Латентный период (в сек)		13,0±0,2		23,1±0,41*	10,2±0,1*
Время подхода к кормушке (в сек.)		14,1±0,26		25,3±0,29*	12,1±0,59*
Время возвращения в ст. отсек (в сек.)		19,1±0,39		53,2±0,75*	20,2±0,34
Процент прав. отв. %		80,2±0,42		65,1±0,32*	86,2±0,53*

\*достоверные различия по сравнению с активным периодом жизнедеятельности (3.1 серия)  
 P<0,05

Дифференцировочное торможение проявлялось после 15,2 и укреплялось после 53,3 применений условного сигнала без подкрепления. Поведение подопытных животных активное, ориентация в пространстве сохраняется в течение всего цикла исследований, равно как и правильная координация движений при подходе к подкрепляемой кормушке, четкая ответная реакция на условные и безусловные раздражители.

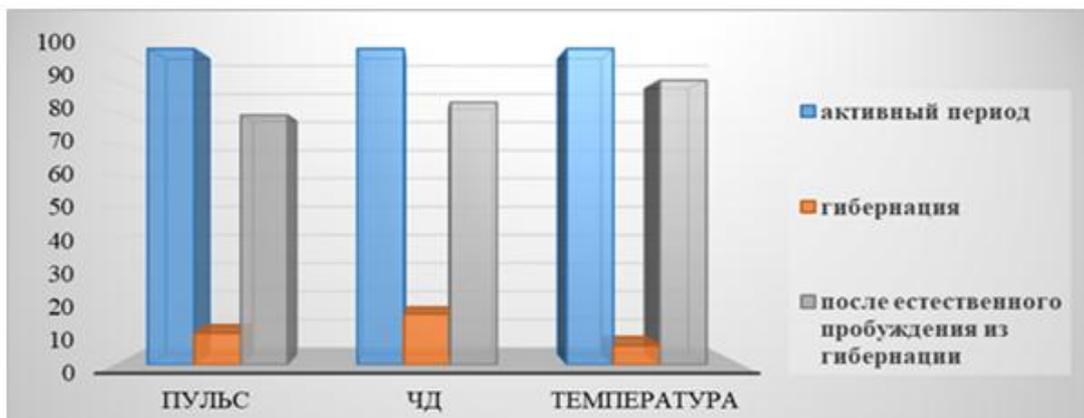
В этот период частота сердечных сокращений составляла 200-220 ударов в минуту, частота дыхательных движений 40-50 в минуту. Масса тела в среднем 500-800 г, ректальная температура составляла 34 - 35<sup>0</sup>С.

Таким образом, в активный период жизнедеятельности у насекомоядных достаточно легко вырабатываются различные виды положительных и отрицательных условных рефлексов, однако из-за высокой подвижности и пищевой мотивации животных процесс закрепления рефлексов не отличается устойчивостью, для их образования требуется постоянная тренировка.

Периоду впадения ежей в зимнюю спячку предшествует двухнедельный продромальный период, в котором происходит снижение двигательной активности и подавление пищевой мотивации, затем замедляется условнорефлекторная деятельность и реакция ежей на условные

раздражители, далее – на безусловные раздражители. Положительные условные рефлексы проявлялись после 21,2 и укреплялись после 85,1 сочетаний. Латентный период двигательной реакции замедлился по сравнению с периодом активной жизнедеятельности и был равен в среднем 23,1 секунд. Время подхода к кормушке составляло 25,3 секунды, время возвращения было существенно большим и равнялось в среднем 53,2 секундам. Величина правильных ответов составила 65,1 %. В период вхождения в гибернацию дифференцировочное торможение на световые раздражители образовывалось после 18,2 и укреплялось после 75,3 применений условного раздражителя без подкрепления.

По мере вхождения в зимнюю спячку выявлялось последовательное торможение различных видов врождённого поведения, угнеталась пищевая и питьевая мотивации, а также понижались показатели вегетативной нервной системы. Частота сердечных сокращений составляла лишь 20-24 ударов в минуту, частота дыхательных движений - 6-8 в минуту. За 4-5 месяцев спячки масса тела снизилась и составила в среднем 300-450 г; происходило резкое снижение ректальной температуры до 2-3 °С.



**Рис.** Изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД) и температуры (в %) у ежей при различных физиологических состояниях

Таким образом, у насекомоядных период вхождения в зимнюю спячку сопровождается глубокими изменениями функций высшей нервной деятельности, причем отмечается как увеличение числа сочетаний для образования и укрепления положительных и отрицательных рефлексов, так и удлинение временных показателей общеповеденческой деятельности в сравнении с активным периодом.

После естественного пробуждения из зимней спячки подопытные ежи вели активный образ жизни; в это время происходило последовательное восстановление врождённых форм поведенческой деятельности: повышение двигательной активности, усиление пищевой и

питьевой мотивации, восстановление ориентировочно - исследовательских реакций, зоосоциальных взаимоотношений; отмечалась нормализация приобретённых форм поведения. Так, образование положительных условных рефлексов после пробуждения (через 8-12 дней) наступало после 10,0 и укреплялось после 61,1 сочетаний условного раздражителя с безусловным. Значения латентного периода в среднем составляло 10,2 сек, время подхода к кормушке – 12,1 сек, время возвращения в стартовый отсек - 20,2 сек. Отрицательный условный рефлекс проявлялся после 8,7 и укреплялся после 54,8 применений условного раздражителя без подкрепления. Величина правильных ответов на световые раздражители на 8-ой день после пробуждения достигала 86,2 %-ного критерия. Результаты общеповеденческой деятельности были достоверно короче активного периода жизнедеятельности и еще более значительно данных необученных животных, у которых латентный период был 15,1 сек., время подхода к кормушке 17,1, время возвращения в отсек 23,0.

В этот период частота сердечных сокращений в среднем составляла 150-180 ударов в минуту, частота дыхательных движений – 35-40 раз в минуту. Масса тела снижалась и составляла в среднем 250-280 г, ректальная температура повышалась до 30-32<sup>0</sup>С (рис.).

### **Выводы**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у насекомоядных (ушастый еж) предварительно выработанные (до спячки) и упроченные пищевые рефлексы полностью восстанавливались и стабилизировались в течение 8-12 дней после естественного пробуждения – быстрее, чем они вырабатывались у необученных животных в активный период (16-18 дней).

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ануфриев, А. И. Механизмы зимней спячки и холодоустойчивости зимоспящих беличьих якутии / А.И.Ануфриев // Журнал: Наука и образование номер: 1(77) год: 2015. С. 109-119.
2. Калабухов, Н.И. Эволюционные аспекты гипобиоза и зимней спячки / Н.И. Калабухов// В кн. Вопросы эволюционной физиологии. Л. - 1986. - С. 232-238.
3. Карманова, И.Г. Сон. Спячка и условнорефлекторная деятельность / И.Г. Карманова, Х.М. Сафаров, Э.Н.Нуритдинов. - Душанбе.- Изд-во ТГУ. - 2000. - Ч.П. - 102 с.
4. Клевезаль, Г.А. Особенности записи зимней спячки на поверхности резцов хомячков рода *Allocricetulus* / Г.А. Клевезаль, Н.Ю. Феоктистова, Д.В. Щепоткин, А.В. Суоров // Зоологический журнал. - 2015. - Т. 94. - № 2. - С. 259272.
5. Рутовская, М.В. Динамика температуры тела белогрудого ежа (*Erinaceus roumanicus*) во время зимней спячки / М.В. Рутовская [и др.]// Зоологический журнал. - 2019. - Т. 98. - № 5. - С. 556-566.

6. Холбегов, М.Ё. Эколого-физиологические механизмы торпидности в сравнительном ряду позвоночных / М.Ё. Холбегов, Э.Н.Нуритдинов, М.Б.Устоев. - Душанбе, Эр-граф, 2016. -200 с.
7. Romero, L.M. Seasonal rhythms In: Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology / L.M., Romero. [et al]//G.-Academic Press, 2017.-P. 421-427.

***Сведения об авторе статьи:***

**1. Холбегов Мирзохамдам Ёрбегович** - д.б.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской биологии с основами генетики ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». г.Душанбе ул. Сино 29. e-mail: m.Kholbegov@mail.ru.

УДК:612.6052.25

Хомиджонова Д.Х., Холбегов М.Ё.

## СОСТОЯНИЕ АГРЕССИИ У СТУДЕНТОВ НА ФОНЕ БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ БРАКОВ ИХ РОДИТЕЛЕЙ

*ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,  
Таджикистан*

### Резюме

В современной науке, агрессия представляет из себя направленные мотивированные деяния, приводящие к нарушению социальных норм и правил, наносящих вред, причиняющих боль и страдание людям и в целом обществу. По результатам исследования можно выявить, что индекс агрессивности у юношей, родившихся на фоне близкородственных браков, превышает границы нормы, достигая 26 (норма от 17 до 25), а у девушек составляет 21. При сравнении результатов по выражению физической агрессии исследовательской группы с контрольной, можно выявить отличие в 1,2 балла (7,2 против 6). Показатели косвенной агрессии имеют практически одинаковые значения, как в исследовательской, так и в контрольной группе, находящееся в пределах значений 5,0–5,3, что укладывается в интервалы нормы для всей студенческой категории без учета гендерных различий и различий по направлениям подготовки.

**Ключевые слова:** агрессия, близкородственный брак, физической агрессии, косвенной агрессии.

Khomidzhonova D.X., Kholbegov M.E.

## THE STATE OF AGGRESSION IN STUDENTS AGAINST THE BACKGROUND OF CLOSELY RELATED MARRIAGES OF THEIR PARENTS

*State Educational Institution “Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino”,  
Tajikistan*

### Abstract

In modern science, aggression is directed motivated acts that lead to violations of social norms and rules that cause harm, pain and suffering to people and society as a whole. According to the results of the study, it can be revealed that the aggressiveness index in boys born against the background of closely related marriages exceeds the limits of the norm, reaching 26 (the norm is from 17 to 25), and in girls it is 21. When comparing the results on the expression of physical aggression of the research group with the control group, it is possible to identify a difference of 1.2 points (7.2 vs. 6). Indicators of indirect aggression have almost the same values, both in the research and in the control group, which are within the values of 5.0–5.3, which fits into the norm intervals for the entire student category without taking into account gender differences and differences in training areas.

**Key words:** aggression, closely related marriage, physical aggression, indirect aggression.

### Актуальность исследования

По теоретическому содержанию данных, объединяющих совокупность определений, можно подчеркнуть, что человек, находящийся в состоянии агрессии, характеризующееся временным, ситуативным состоянием, причиняет ущерб самому себе или другому человеку, группе людей, животному или неодушевленному предмету. Исходя из имеющихся данных

современной науки, агрессия представляет из себя направленные мотивированные деяния, приводящие к нарушению социальных норм и правил, наносящих вред, причиняющих боль и страдание людям и в целом обществу.

В Таджикистане проблема близкородственных браков также не теряет своей актуальности. Согласно исследованиям таджикских специалистов [2,6,7,8] установлены, что в 36% случаев рождения детей с патологией являлся близкородственный брак. Этот показатель при болезни Дауна составил 26%, для врожденных пороков сердца составлял около 20%, при оценке медико-социальных аспектов пороков развития новорожденных родственный брак выявлен в 23,5% случаев и основной причиной возникновения патологии мочевыводящих путей, высокий уровень патологии слуха и бесплодия семейных пар является также родственный брак.

Необходимо подчеркнуть, что родственные браки встречаются во многих странах мира, но относительно высокая частота встречаемости наблюдается в основном в мусульманских странах [1].

Больные дети, рожденные от родственных браков, практически все отстают в умственном развитии, многие погибают на ранних сроках развития, а оставшиеся остаются пожизненными инвалидами [3,4,5]. С клинической точки зрения можно классифицировать умственную отсталость по тяжести, однако нозологическая классификация до сих пор остается нерешенной задачей.

#### **Цель исследования**

Изучить состояние агрессии у студентов на фоне близкородственных браков родителей.

#### **Материал и методы исследования**

В исследовании принимали участие 200 студентов-добровольцев, где  $n=100$  (50 юношей и 50 девушек) – исследовательская группа и, соответственно,  $n=100$  (50 юношей и 50 девушек) – контрольная группа.

Для изучения состояния агрессивности среди студентов выбранных групп, была использована методика тестового опросника Басса-Дарки, которая дает возможность определить разные формы агрессивного поведения.

#### **Результаты исследования**

По результатам, можно выявить, что индекс агрессивности у юношей, родившихся на фоне близкородственных браков, превышает границы нормы, достигая 26,4 (норма от 17 до 25), а у девушек составляет 21,5. При сравнении результатов по выражению физической агрессии исследовательской группы с контрольной, можно выявить отличие в 1,3 балла (7,2

против 5,9). Проявление агрессии у юношей на фоне близкородственного брака происходит в физической и вербальной формах, таким образом они демонстрируют свою раздражительность и затаенную обиду на окружающий мир.

Значения всех показателей, у исследовательской группы в определенной мере превышают границы нормы, тогда как у студентов контрольной группы укладываются в пределы нормы.

Однако, по показателям косвенной агрессии наблюдаются обратные различия, так например, у юношей, родившихся на основе близкородственного брака их родителей находятся в низких пределах, чем девушек (родившихся на основе близкородственного брака их родителей) и почти не отличается от показателей девушек и юношей, родившихся на основе дальнего брака их родителей, что объясняется тем, что выражение агрессии физически и словесно открытым образом не требует косвенных опосредованных форм: сплетен, наговоров и т. п.

Показатели косвенной агрессии имеют практически одинаковые значения, как в исследовательской, так и в контрольной группе, находящиеся в пределах значений 5,0–5,3, что укладывается в интервалы нормы для всей студенческой категории без учета гендерных различий и различий по направлениям подготовки.

Объективно намечается, что негативизм ярко выражен у категорий студентов с близкородственным браком их родителей, нежели у студентов с дальним браком их родителей (у юношей 4,6 против 3,9; у девушек 4,2 против 3,6). Поскольку негативизм – это оппозиционное поведение, которое может перерасти в активные формы борьбы с установившимися законами и обычаями, что может быть большой помехой для студентов на фоне близкородственных браков в дальнейшей жизни и профессиональной деятельности.

Данное состояние усугубляется еще и тем, что у юношей на фоне близкородственных браков чувство вины, угрызения совести за поведение, которое не одобряется обществом, проявляется в меньшей степени, нежели у студентов второй группы (4,8). Проявление другой формы поведенческой реакции, как обида у юношей и девушек, родившихся на основе близкородственных браков, имело одинаковые значения (показатель 4,8), но имело значительные отличия с показателями студентов, родившихся вследствие дальних браков, то есть было выше.

Возможно, душевные переживания и страдания в период до студенческой жизни у студентов исследовательской группы породили не только обиду, но и подозрительность, которая объективно выше у юношей с близкородственным браком их родителей (5,3 против

4,7), а у девушек этот показатель имеет сходные показатели – 5,1. Как было выше упомянуто, индекс враждебности составляют суммарное отношение обиды и подозрительности, что объективно выше у студентов с близкородственным браком их родителей по сравнению с показателями студентов с дальним браком их родителей, у которых данное число находится в средних значениях. Необходимо отметить, что также у студентов контрольной группы значения индекса враждебности стремятся к верхней границе нормы: 9,6 у юношей и 9,8 у девушек (норма от 3,5 до 10).

По результатам исследований по изучению возбуждения и торможения установлено, что у студентов, рожденных в результате близкородственного брака, характеристика высшей нервной деятельности, в первую очередь, по показателю раздражимости составляет в среднем  $8 \pm 0,3$ , в это время, на стороне торможения эти показатели составляют  $8,7 \pm 0,2$ ; гибкость нервных процессов  $9,5 \pm 0,2$ . У студентов, рожденных в результате дальних браков, характеристика высшей нервной деятельности, в первую очередь, на стороне раздражимости составляет в среднем  $7 \pm 0,2$ , а на стороне торможения эти показатели равны  $7,5 \pm 0,1$ ; гибкость нервных процессов составляет  $8,5 \pm 0,1$ .

Студенты, родившиеся в результате близкородственного брака, были разделены на возбудимую и тормозную группы по показателям высшей нервной деятельности, результат которых в среднем равнялся от 1 до 4 баллов. Этот показатель ниже нормальной реакции. У студентов, родившихся в результате дальних браков, он увеличился на 5-10 баллов, что на 4-6 баллов превышало показателей студентов, рожденных от браков близких родственников. Средний уровень возбуждения равен от 4 до 10 баллов по шкале нормы.

В тестах выяснилось, что относительно низкая возбудимость характерна только для студентов, рожденных в результате близкородственного брака. У них наблюдается симптом, близкий к нарушению психологических показателей ответной реакции.

По нашим результатам, у 42 % студентов, рожденных в результате близкородственного брака, не так много показателей близки к норме, а у 58 % студентов показатели реакции возбуждения наблюдаются ниже нормы. В группе студентов, рожденных на фоне дальнего брака, ниже нормы показатели реакции возбуждения имеют 14 % студентов, средние показатели реакции возбуждения - 61 % студентов, относительно высокие показатели - 22 %, относительно сильное возбуждение - 3 %, которые были точно обнаружены во время проведения исследования.

Необходимо отметить, что у данной группы студентов при сдаче каждого текущего теста изменяются показатели реактивного возбуждения. По этой причине у них появляются

определенные промахи, которые не проявляются в состоянии относительно меньшего возбуждения. В период экзаменационного стресса у студентов, рожденных в результате близкородственного брака, точность было низким, достоверность равнялась ( $p < 0,001$ ).

По результатам показателей посещаемости по текущему тесту биологии и учебной деятельности студентов, рожденных от близкородственного брака в период обучения, установлено, что они обладают слабыми способностями к усвоению учебного материала и выполнению самостоятельной работы по сравнению с другими группами учащихся. У них наблюдается относительно плохая память, физическая отсталость и низкий иммунитет.

Наоборот, у студентов, рожденных от дальних браков, были лучшие показатели участия в занятиях и обучении. Также было замечено, что у них лучше усваиваются учебные материалы и выполняются самостоятельные работы студентов дома, хорошая крепкая память, нормальное физическое развитие и крепкий иммунитет.

При выполнении одинаковых заданий у всех студентов практических занятий, студентов, рожденных в результате близкородственного брака, несколько ниже уровень адаптации и наблюдается высокая эмоциональная напряженность, что требует определенных затрат энергетических ресурсов.

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что у студентов, родившихся на фоне близкородственных браков их родителей, наблюдается повышенный уровень агрессивности, несколько повышенный уровень физической и вербальной агрессии на фоне раздражительности и обиды. Косвенная агрессия не имела высоких значений в связи с тем, что она не актуальна для этих студентов, так как не носит открытого, направленного на объект характера; негативизм проявляется в среде студентов родившихся на основе близкородственных браков их родителей значительно больше, чем в среде студентов родившихся от родителей дальнего брака. Поскольку негативизм – это оппозиционное поведение, которое может перерасти в активные протесты против установленного порядка, он может мешать в становлении их профессиональной деятельности. Это усугубляется еще и тем, что чувство вины, угрызения совести за поведение, которое не одобряется обществом, юноши близкородственных браков испытывают в меньшей степени, чем студенты дальний брак их родителей; все студенты родившихся на основе близкородственный брак их родителей имеют повышенный индекс враждебности на фоне высокой подозрительности и обиды. Достаточно высокие уровни враждебности выявлены у студентов неродственный брак. В целом мы можем говорить о нарастании в студенческой среде враждебности, недоверия к окружающим, ожидания неприятностей, излишней осторожности,

проявляющейся в подозрительности, в готовности видеть плохое в человеке, угрозу для себя. Особенно это проявляется у девушек всех направлений подготовки.

По вышеперечисленным результатам необходимо заключить, что суммарный индекс агрессивности и враждебности имеет повышенные показатели у студентов, родившихся на фоне близкородственных браков их родителей. Также необходимо подчеркнуть, что студенты, зная о своей повышенной агрессивности, выбирают профессию-медика, требующая высокой ответственности всех качеств личности при работе с социумом. Поэтому не остается исключением вопрос о необходимости внедрения пропедевтической диагностики агрессивности абитуриентов при поступлении в высшие учебные заведения с целью уравновешенности поведенческих реакций, направленное на благополучие и развитие общества.

Во время учебы и, особенно, во время промежуточных экзаменов у студентов, родившихся в результате родственного брака, наблюдаются психоэмоциональные изменения, что многогранно сказывается на работе высшей нервной системы. Выявлено, что у этих студентов работа высшей нервной деятельности, таких как память, внимание и чувство, замедлена.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бободжонова О.Б. Родственный брак как медико-социальная проблема [Текст] /О.Б. Бободжонова, Ф.М Абдурахманова // journals.eco-vector.- Том 28. – № 2 – 2020.
2. Бузрукова Н.Д. Некоторые аспекты врождённых пороков развития новорождённых детей [Текст] /Н.Д.Бузрукова, Р.Х.Саидмурадова, К.К.Махкамов, Ф.К.Олимова// Известия академии наук республики Таджикистан отделение биологических и медицинских наук №1 (189), 2015 г. С.-64-68.
3. Лавров А. В. Генетика умственной отсталости. [Текст] / А. В. Лавров Банников, А. И. Чаушева Е. Л. Дадали // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2016. – 61 (6): 13.
4. Проскурякова Л.Х.Темперамент как психологическая и психофизиологическая детерминанта пищевого поведения. [Текст] / Л.Х. Проскурякова, Е.Н. Лобыкина // Вестник кемеровского государственного университета. – 2018г. – №1. – С. 153-158.
5. Савина Н. Н. Агрессия в студенческой среде [Текст] / Н. Н. Савина, О. И.Петров // Профессиональное образование в современном мире. 2018. Т. 8, № 2. С. 1912–1918.
6. Ходжаев Ф.А. Наследственные болезни нервной системы - актуальные проблемы в Таджикистане [Текст] / Ф.А Ходжаев, Р.А.Рахмонов // - Здравоохранение Таджикистана. – 2012. – №1. – С.11-19.
7. Холбегов М.Ё. Родственные браки и их последствия [Текст] / М.Ё.Холбегов, Д.Х. Хомиджонова, Р.Х. Хурматова, А. С. Мухитдинова // DEUTSHE INTERNATIONALE ZEITSCHRIFT Journal. – Innsbruck, Austria – 2020. – №34. – С. 6-12.

8. Хомиджонова Д.Х. Особенности типов высшей нервной деятельности у студентов на фоне близкородственных браков [Текст] / Д.Х. Хомиджонова // Наука и инновация (научный журнал) серия естественных наук Таджикского национального университета – Душанбе: “Сино”. – 2021. – №3. – С. 50-54. ISSN: 2312-3648.

*Сведения об авторе статьи:*

**1. Хомиджонова Дилором Хомиджоновна** - к.б.н., ассистент кафедры медицинской биологии с основами генетики ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино». г.Душанбе ул. Сино 29. e-mail: khdbiomedtaj@gmail.com.

УДК 616.98:578.89

Шакаев М.А., Узбекова К.Р.

## ПРИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДРУГИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

В статье рассматривается роль прионов в развитии нейродегенеративных заболеваний. Прионы вызывают изменения в структуре белков, что приводит к накоплению aberrantных белковых агрегатов в клетках мозга. Прионные поражения являются значимым фактором, способствующим прогрессированию заболеваний.

**Ключевые слова:** прионы, прионные заболевания, нейродегенеративные заболевания, механизм возникновения, агрегация.

Shakaev M.A., Uzbekov K.R.

## PRION BRAIN LESIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER NEURODEGENERATIVE DISEASES

*Bashkir State Medical University, Ufa*

The article discusses the role of prions in the development of neurodegenerative diseases. Prions cause changes in the structure of proteins, which leads to the accumulation of aberrant protein aggregates in brain cells. Prion lesions are a significant factor contributing to disease progression.

**Key words:** prions, prion diseases, neurodegenerative diseases, mechanism of occurrence, aggregation.

### Актуальность

Прионные поражения мозга - это группа нейродегенеративных заболеваний, в которых происходит накопление аномальных форм белка, называемых прионами. Одно из наиболее известных прионных заболеваний - болезнь Крейтцфельда-Якоба, однако прионы также связаны с болезнью Альцгеймера и другими формами деменции [13].

Многие исследования подтверждают связь между прионными поражениями мозга и развитием нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Например, исследование, опубликованное в журнале "Nature", показало, что аномальные формы белка, связанные с прионными поражениями могут распространяться по мозгу и вызывать нейродегенерацию [13].

Другое исследование, опубликованное в журнале "Science", обнаружило, что прионы могут связываться с белками, связанными с болезнью Альцгеймера, и усиливать их эффекты на нейродегенерацию [17].

Таким образом, понимание роли прионных поражений мозга в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, является крайне актуальной темой для научных исследований.

### **Цель работы**

Изучить прионных поражений мозга при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях.

### **Материалы и методы**

При проведении анализа использовались подобранные в соответствии с его целью актуальные научные публикации в материалах открытой печати, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

### **Результаты и обсуждение**

Прионные белки представляют собой гликопротеины клеточной поверхности, которые, как считается, играют роль в нескольких физиологических функциях, включая гомеостаз меди, нейропротекцию и обновление стволовых клеток. Их агрегация в фибриллярные агрегаты связана с множественными нейродегенеративными расстройствами, такими как болезнь Крейтцфельда–Якоба, синдром Герстмана–Штраусслера–Шейнкера или фатальная семейная бессонница [4]. Прионные белки хорошо известны своей способностью агрегироваться во множество фибрилл различного типа со специфическими вторичными структурами, тенденциями к саморепликации и инфекционностью [4].

Агрегация прионных белков в амилоидные фибриллы связана с возникновением и прогрессированием прионных заболеваний — группы нейродегенеративных амилоидозов. Процесс образования таких агрегатов до сих пор до конца не изучен, особенно в отношении их полиморфизма - явления, при котором один и тот же тип белка образует множество конформационно и морфологически различных структур. Учитывая, что такие структурные вариации могут значительно усложнить поиск потенциальных антиамилоидных соединений либо из-за их специфических свойств к распространению, либо из-за стабильности, важно лучше понять это явление агрегации [19].

Это свойство дает возможность исследовать возможное перекрестное взаимодействие белков *in vitro* с использованием множества различных конформаций фибрилл прионного белка.

Агрегация амилоидогенного белка в нерастворимые фибриллы, богатые бета-каротином, связана с возникновением нескольких нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона или прионные заболевания. Способ формирования и

распространения этих структур до сих пор до конца не изучен, поскольку доказательства новых механизмов агрегации или структурных особенностей фибрилл продолжают появляться на регулярной основе [16].

С помощью вычислительных методов было показано, что существует корреляция между скоростью самовоспроизведения и симметрией фибрилл, а также стабильностью [12].

Рассмотрим подробнее механизм патогенеза прионной инфекции на примере болезни Альцгеймер [1]. Прион (PrP<sup>Sc</sup>) образуется за счёт конформационных изменений третичной и четвертичной структуры нормального белка для клетки- PrP<sup>C</sup>. К молекуле PrP<sup>C</sup> присоединяется PrP<sup>C</sup>, так образуется образование 2-х молекул PrP<sup>Sc</sup>, что способствует экспоненциальному росту количества молекул PrP<sup>Sc</sup>.

Конформационные изменения белка происходят из-за воздействия внутренних или внешних сил, вследствие этого биологическая активность белка может снижаться. При синтезе новых белков нарушается укладка, отсюда мы и говорим о тенденции к агрегации.

В свою очередь, белковые агрегаты характеризуется наличием токсических свойств, которые проявляется во время накопления в клетке. В дальнейшем, затрагивается структура и непосредственно функции нейронов. Мы знаем, что белок PrP<sup>C</sup> взаимодействует с амилоидным  $\beta$ -пептидом (A $\beta$ ), и происходит это в жидкую фазу, когда  $\alpha$ -спиральный треонин раскручивается. Олигомеры A $\beta$  (A $\beta$ 0) контактируют с лизиновыми остатками на поверхности клетки PrP. Впоследствии образуется гидрогель, в составе которого неподвижный A $\beta$ 0 и ограниченно подвижный PrP<sup>C</sup>. Данный гидрогель характеризуется диссоциацией с избыточном A $\beta$ 0.

Таким образом, A $\beta$ 0/PrP-гидрогель взаимодействует с метаботропными глутаматными рецепторами, в результате чего происходит потеря синапсов.

Предположительно, что распространение отложений амилоидного  $\beta$ -пептида по всему мозгу происходит именно за счёт прионов. Так, можно сказать, что прионы являются промежуточным звеном в патогенезе образования амилоидных пептидов. Центральным же механизмом в развитии болезни Альцгеймера является агрегация, а в дальнейшем и отложение амилоидных структур.

Инокуляция гомогенатов головного мозга, в которых присутствуют агрегаты A $\beta$ , в восприимчивых трансгенных мышей способствует ускорению отложения амилоидного  $\beta$ -пептида. В результате, это подтверждает, что данные агрегаты характеризуется самораспространением, а значит, что могут быть и прионами [1].

Нейродегенеративные заболевания поражают определенные типы клеток и области мозга. Это трудно объяснить, потому что вызывающие их белки широко экспрессируются. К тому же, эти белки связаны с разными заболеваниями. Например, белок альфа-синуклеин образует токсичные агрегаты при множестве заболеваний, включая болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви и множественную системную атрофию, тогда как белок TDP43 может вызывать боковой амиотрофический склероз или дегенерацию лобно-височной доли [2,15].

Более распространенная форма прионных заболеваний, на долю которых приходится около 15% всех случаев, вызвана мутациями в гене, кодирующем PrP. Эта форма особенно интересна, потому что ее можно разделить на три подкласса заболеваний, известных как фатальная семейная бессонница (FFI), генетическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба (gCJD) и синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, где каждый вызван специфическими мутациями и имеет специфические нейропатологические изменения и клинические признаки [8]. Признаки прионных заболеваний сильно варьируют: количество, распределение и форма агрегатов PrP, распределение и плотность губчатой дегенерации, концентрация инфекционности и возраст начала заболевания. Например, две наиболее распространенные мутации, D178N, вызывающая фатальную семейную бессонницу (FFI), и E200K, вызывающая генетическую болезнь Крейтцфельдта-Якоба (gCJD), имеют возраст начала от 12 до 89 лет для FFI и от 31 до 92 лет для gCJD [11].

Для понимания молекулярных путей, действующих при нейродегенеративных заболеваниях, исследователи часто используют мышинные модели. Некоторые из самых ранних мышинных моделей любого нейродегенеративного заболевания были моделями прионных заболеваний, поскольку их можно было установить до открытия генов, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, и разработки методов генной инженерии мышей.

Было проведено два исследования, где в первом использовалась модель RML у мышей дикого типа, в то время как во втором использовались две новые модели, экспрессирующие мышинный эквивалент мутаций D178N и E200K [3,9]. Примечательно, что все модели экспрессировали PrP из одного и того же эндогенного участка в геноме. Из гомогенатов головного мозга больных или контрольных мышей RiboTag, рибосомы, которые помечены эпителием, были иммуноочищены, а присоединенные мРНК, представляющие общегеномный пул, которые транслируют мРНК (translatome), были проанализированы с помощью методов секвенирования следующего поколения.

Дальнейшие анализы показали, что мишенью рапамицинового пути у млекопитающих был характерный ответ нейронов, экспрессирующих соматостатин (SST), при обоих заболеваниях. Этот сходный ответ в обеих генетических моделях был неожиданным, потому что они клинически различны и вызывают наиболее серьезные повреждения в разных областях мозга, таламусе при FFI и гиппокампе при gCJD [10].

Так, на стадиях, предшествующих началу заболевания, модели фатальной семейной бессонницы (FFI) и генетической болезни Крейтцфельдта-Якоба (gCJD) удивительно похожи друг на друга. Фатальная семейная бессонница и болезнь Крейтцфельдта-Якоба имеют нейродегенеративный характер и связаны с протеинами, нарушение метаболизма которых приводит к появлению болезненных симптомов [7].

Фатальная семейная бессонница проявляется нарушением сна, повышением температуры тела, потерей веса и изменением поведения. Это заболевание связано с мутацией в гене PRNP, который кодирует белок-прион. Нарушение метаболизма этого белка приводит к его накоплению в мозге, что вызывает прогрессирующие нарушения нервной системы и смерть [14].

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба проявляется нарушениями координации, мышечной силы и зрения. Это заболевание может быть как наследственным, так и приобретенным, и связано с накоплением aberrantных форм белка-приона в мозге [14].

Изучение механизмов развития этих заболеваний позволит разработать новые методы диагностики и лечения.

Достаточно интересными стали сходства в процессах агрегации протеинов, которые происходят при фатальной семейной бессоннице и болезни Крейтцфельдта-Якоба. Эти процессы приводят к образованию нейрофибриллярных сгустков и амилоидных белковых отложений, которые являются важными патологическими признаками обеих болезней [18].

В настоящее время существует множество методов лечения нейродегенеративных заболеваний, но большинство из них направлено на симптоматическое улучшение состояния пациента и не способно остановить процесс дегенерации нервных клеток.

Однако, современная наука не стоит на месте, и постоянно появляются новые методы лечения, которые могут иметь потенциальную эффективность в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями. Некоторые из них описаны ниже:

1. Использование стволовых клеток для замены поврежденных нервных клеток. Исследования показывают, что стволовые клетки могут дифференцироваться в нервные клетки и использоваться для замены поврежденных клеток в мозге. Использование

стволовых клеток может стать потенциально эффективным методом лечения нейродегенеративных заболеваний [6].

2. Использование генной терапии для восстановления поврежденных генов. Генная терапия может быть использована для восстановления поврежденных генов, которые могут приводить к нейродегенеративным заболеваниям. Исследования показывают, что генная терапия может быть эффективной в лечении некоторых форм нейродегенеративных заболеваний [10].

3. Использование фармакологических препаратов для замедления процесса дегенерации нервных клеток. Некоторые фармакологические препараты, такие как препараты, содержащие антиоксиданты, могут помочь замедлить процесс дегенерации нервных клеток [5]. Однако данные методы направлены не на патогенез прионных заболеваний.

#### **Заключение и выводы:**

Прионные поражения мозга являются одним из ключевых факторов в развитии болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний с патогенезом. Основываясь на результате анализа литературных источников, можно сделать следующие выводы:

1. Прионные поражения мозга являются важной составляющей патогенеза болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний.
2. Окончательное подтверждение роли прионов в этих заболеваниях требует дополнительных исследований.
3. Изучение прионных поражений мозга может стать ключевым фактором в разработке новых методов диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, прионные поражения мозга являются важной составляющей патогенеза болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. Исследования в этой области должны продолжаться для разработки новых методов диагностики и лечения этих заболеваний

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Анисимов, А. Н. Роль прионной инфекции в болезни Альцгеймера / А. Н. Анисимов, М. В. Васильевых. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 35 (273). — С. 23-24.
2. Alegre-Abarrategui J, Brimblecombe KR, Roberts RF, Velentza-Almpani E, Tilley BS, Bengoa-Vergniory N, Proukakis C 2019 Selective vulnerability in alpha-synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 138:681–704.

3. Bauer S, Dittrich L, Kaczmarczyk L, Schleif M, Benfeitás R, Jackson WS 2022 Translatome profiling in fatal familial insomnia implicates TOR signaling in somatostatin neurons. *Life Sci Alliance* 5:e202201530.
4. Baldwin, K.J.; Correll, C.M. Prion Disease. *Semin. Neurol.* 2019, 39, 428–439.
5. Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148–160. [<https://doi.org/10.1038/s41583-019-0127-4>].
6. Chen, C., & Wu, D. (2021). Stem cells in the treatment of neurodegenerative diseases. *The Journal of Gene Medicine*, e3337. [<https://doi.org/10.1002/jgm.3337>].
7. Geschwind MD. Prion Diseases. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(6 Neurology of Systemic Disease):1612-1638. doi:10.1212/CON.0000000000000251.
8. Jackson, Walker S. Etiology matters: genetic and acquired prion diseases engage different mechanisms at a presymptomatic stage. *Neural Regeneration Research*, December 2023, 18(12):p 2707-2708.
9. Kaczmarczyk L, Schleif M, Dittrich L, Williams RH, Koderman M, Bansal V, Rajput A, Schulte T, Jonson M, Krost C, Testaquadra FJ, Bonn S, Jackson WS 2022 Distinct translatome changes in specific neural populations precede electroencephalographic changes in prion-infected mice. *PLoS Pathog* 18:e1010747.
10. Kim, J., & Kim, H. (2019). Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 15(3), 307–316. [<https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.3.307>].
11. Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, et al. 2019 Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125–134.
12. Poma, A.B.; Guzman, H.V.; Li, M.S.; Theodorakis, P.E. Mechanical and thermodynamic properties of A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, and  $\alpha$ -synuclein fibrils: A coarse-grained method to complement experimental studies. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2019, 10, 500–513.
13. Prusiner, S. B. (2013). Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annual review of genetics*, 47, 601-623.
14. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(23):13363-13383. doi:10.1073/pnas.95.23.13363.
15. Schweingruber C, Hedlund E 2022 The cell autonomous and non-cell autonomous aspects of neuronal vulnerability and resilience in amyotrophic lateral sclerosis. *Biology (Basel)* 11:1191.
16. Taguchi, Y.; Otaki, H.; Nishida, N. Mechanisms of Strain Diversity of Disease-Associated in-Register Parallel  $\beta$ -Sheet Amyloids and Implications About Prion Strains. *Viruses* 2019, 11, 110.
17. Walker, L. C., & Jucker, M. (2015). Neurodegenerative diseases: expanding the prion concept. *Annual review of neuroscience*, 38, 87-103.
18. Zerr I. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(45-46):659-662.
19. Ziaunys, M.; Sakalauskas, A.; Mikalauskaite, K.; Snieckute, R.; Smirnovas, V. Temperature-dependent structural variability of prion protein amyloid fibrils. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5075.

*Сведения об авторах статьи:*

**1. Шакаев Максим Альбертович** - студент первого курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина 3, e-mail: shakaewmaks1977@gmail.com

**2. Узбекова Карина Рустамовна** - студент четвертого курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина 3, e-mail: [uzkarina@mail.ru](mailto:uzkarina@mail.ru)

Akshay Vinod Dhokane

**GENETICALLY ENGINEERED DESIGNER BABIES**

Supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor S.S. Sidorov  
*Bashkir State Medical University, UFA*

**Abstract**

We are discussing about what is genetic engineering, how it affect our daily life & its future across the globe. Ancient history of genetic engineering in our earlier civilization. The basics of DNA structure and how the processes of genetic engineering work and role of CRISPER & CAS-9 protein. We will also talk about how designer babies are created and can we will become immortal with the help of genetic engineering. Dark side of genetic engineering and law related to genetic engineering.

**Key words:** Genetic engineering, designer baby, DNA, nucleotides, CRISPR, CAS-9, aging, immortality.

**Relevance**

Genetic engineering is the most advance for of technology which can either make our future or break it because it hold a potential to create an entirely different species of human being by just modifying so general features of human genes. It is similar to technology revolution in which we are afraid of technology overtaking the jobs of humans but now we can see that humans with technology can do much better than without technology.

**Goal of the work**

To introduce the concept of current research in the field of genetic engineering and future technologies which can revolutionize the entire world and open access to new domain of human body and mind. Its main purpose is to make sure that audience must understand and learn about genetic engineering rather than being afraid of new development. One day current fiction movies will be our new reality and we learn to live with it.

**Materials and methods**

The main material to understand the concepts of genetic engineering is by watching videos from YouTube. I used Kurzgesagt- in nutshell & crashcourse channel to brighten my knowledge. Videos which I watched are: 1. Genetic Engineering will change everything forever. 2. Changing the blueprint of life with genetic engineering

**Results and discussions**

The main result from studying and conducting experiment of genetic engineering will finally lead to the development of the new ecosystem which can change the world by simply changing the DNA structure. The concept of designer babies are quite new and trendy around our generation because they want their kids to be perfect and extraordinary. In today's world everyone is crazy

about living their life to fullest and understanding the purpose of life. To do this they need to live for long years so the concept of immortality enters the picture and completely change the behavior. Earlier on people want to die happily now they don't want to die either they will live weather happily or not but they will live. The experiments on human are still considered as unethical but to understand the humans more properly we need to take bold steps further within the boundary of law and humanity.

### **Conclusion**

At the end humans will always move ahead with time from stone age to nuclear war. We always find a best way to do thing. Like in 90s no one has idea about phone and people think that it is quite complex thing and only rich people can afford it. Now, in present you can clearly see that it's just the matter of time when everyone can accept the new thing rather than cursing it. Sooner with the development of further new technologies genetic engineering, designer babies and anti-aging portions will the regular things. These are quite mind-blowing concepts and many people get afraid and panicked after listing to such an advance technology and find themselves inside the close cage of doubt and fear. Once the first genetically modified baby will born, then the door of freedom will also open with it.

### **Bibliography**

The best book you read about this topic is GMO Sapiens, Wired.com, computerhistory.org, medlineplus.gov, Wikipedia, pnas.org, worldscientific.com, nature.com, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295054/>, <https://learn.genetics.utah.edu/content/basics/>, <https://time.com/4083380/genes-linked-to-aging/>, <https://www.nature.com/articles/srep15145>, <https://www.computerhistory.org/timeline/computers/>, <https://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/>, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.71.4.1250>, <https://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/9542#t=aboutBook>

**Information about the author:** Akshay Vinod Dhokane Group= L-112 A, 1<sup>st</sup> year medical student at Bashkir State Medical University. Ex-blogger at techcodey India and personal blogger.

Jena Ritesh Kumar, Sairanova E.

**REVIEW ARTICLE: HUMAN STOMACH STEM CELLS FOR THE THE TREATMENT OF DIABETES**

Scientific Advisor – Sairanova E.  
*Bashkirs State Medical University, Ufa*

**Abstract**

Stem cell therapy holds immense promise for the treatment of patients with diabetes mellitus. Research on the ability of human embryonic stem cells to differentiate into islet cells has defined the developmental stages and transcription factors involved in this process. However, the clinical applications of human embryonic stem cells are limited by ethical concerns, as well as the potential for teratoma formation. As a consequence, alternative forms of stem cell therapies, such as induced pluripotent stem cells, umbilical cord stem cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells, have become an area of intense study. Recent advances in stem cell therapy may turn this into a realistic treatment for diabetes in the near future.

**Key words:** Embryonic stem cell, Induced pluripotent stem cell, Mesenchymal stem cell, Diabetes.

**Relevance**

Diabetes mellitus (DM) is characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both that affects more than 200 million of adult populations worldwide and is projected to affect at least 5 % of global adult population by the year 2025. The major strategy of the current medication for decreasing the blood glucose level in diabetes is exogenous supply of insulin. Although it is successful in decreasing the blood glucose level in hyperglycemic patients, it is neither capable of completely mimicking endogenously secreted insulin released from pancreatic beta-cells, which is tightly regulated for maintaining the optimum level of blood glucose nor is safe as it often causes hypoglycemic coma. Thus, strategies to promote either the expansion of existing beta-cells within the body or the supply of stem cell derived insulin-producing cells would provide a future treatment option for the patients with complicated diabetes.

**Goal of the work**

The goal of the work is to generate a permanent independency from insulin using mesenchymal stem cells in diabetic patients.

**Materials and Methods**

Stem cells are self-renewing, unspecialized cells that give rise to multiple specialized cell types through a process of differentiation. Recent studies have shown that beta-cell mass is dynamically regulated like the other tissues. Thus, the development of strategies to avoid beta-cell mass reduction or to enhance beta-cell mass expansion, both *in vivo* and *in vitro* could provide a promising option for cell-based therapy of type 1 and type 2 diabetes.

The major approach to ameliorate the hyperglycemic condition is either by exogenous supply of insulin or induction of insulin producing cells (pancreatic beta cells) either by differentiation of stem cells *in vivo* or transplantation of *ex vivo* differentiated cells in pancreas. The fact that exogenous insulin cannot maintain the optimum physiological level of glucose and is often accompanied by hypoglycemia. Although there are several promising advancements in pancreas and beta cell mass transplantation, the major limiting factor is shortage of functional beta-cells from available donors.

Therefore, the current strategy is focused mainly on regeneration of pancreatic beta- cells. Recently, the success of Stomach stem cells to achieve this goal and mitigate the effect of hyperglycemia is quite enthusiastic.

### **Results and Discussion**

The latest approach of using stem cells from stomach to convert them into beta cells to ultimately produce insulin during high blood sugar levels is the way to fight diabetes and ultimately find a cure for it.

A number of studies have suggested the existence of stem cells within the pancreas that can give rise to insulin producing cells. Several other studies reported that bone marrow derived stem cells can be differentiated into insulin-expressing cells. Neural progenitor cells from the brain also have the capacity to differentiate into insulin expressing cells. In addition to these cells, there are other highly proliferative and pluripotent cells derived from inner cell mass of the blastocyst called ES cells.

The first report that insulin-secreting cells can be generated from spontaneous differentiation using hESCs come from Assady *et al.* Later on, Lavon *et al.* demonstrated that the constitutive expression of Pdx1 enhances the differentiation of hESCs toward pancreatic endocrine and exocrine cell types. The expression of Pdx1 also increased the expression of several transcription factors that are downstream to it such as Ngn3, PAX4, NKX2.2, and ISL1. Further, by reprogramming rat hepatic stem cell into functional insulin-producing cells by over expression of Pdx1 and their delivery into diabetic mice with a lentivirus demonstrate that Pdx1 is effective in converting hepatic stem cells into pancreatic endocrine precursor cells and it is able to generate insulin producing cells and restore euglycemia.

Transplantation of adult human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs) could be a promising source to replenish insulin-producing cells because hMSCs have the suppressive effects on T cell responses to alloantigen and thus offer a novel cell-based approach for the prevention of autoimmune diabetes and for islet cell transplantation. hMSCs can be induced to

differentiate into functional insulin-producing cells when Pdx1 is introduced via recombinant adenoviral vector. Genetically modified hMSCs are a potential cell source for cell replacement therapy for diabetes.

### **Conclusion**

Accumulative evidence suggests that islet cell transplantation for patients with diabetes holds great promise for achieving insulin independency. However, the extreme shortage of matched organ donors and the immuno-rejection has made it difficult for this treatment to be used for the general diabetic population. Investigations on regeneration of insulin producing cells (IPCs) revealed that in addition to primary source i.e., pancreatic beta cells, IPCs can be derived from several alternative sources including embryonic, adult, mesenchymal, and hematopoietic stem cells via the process of proliferation, dedifferentiation, neogenesis, nuclear reprogramming and trans-differentiation.

### **REFERENCES**

1. King H, Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–1431. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
2. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–1053. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
3. Joshua I.G., Zhang Q., Falcone J.C., Bratcher A.P., Rodriguez W.E., Tyagi S.C. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type 1 diabetes mellitus: role of insulin and C-peptide. *J Cell Biochem*. 2005; 96: 1149–1156. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
4. Pearson E.R.. Pharmacogenetics and future strategies in treating hyperglycaemia in diabetes. *Front Biosci*. 2009; 14:4348–4362. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
5. Tyagi SC, Rodriguez W, Patel AM, Roberts AM, Falcone JC, Passmore JC, Fleming JT, Joshua IG. Hyperhomocysteinemic diabetic cardiomyopathy: oxidative stress, remodeling, and endothelial-myocyte uncoupling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10:1–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Vija L, Farge D, Gautier JF, Vexiau P, Dumitrache C, Bourgarit A., Verrecchia F., Larghero J. Mesenchymal stem cells: Stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2009; 35:85–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
7. Majaliwa E.S., Elusiyan B.E., Adesiyun O.O., Laigong P., Adeniran A.K., Kandi C.M., Yarhere I., Limbe S.M., Iughetti L. Type 1 diabetes mellitus in the African population: epidemiology and management challenges. *Acta Biomed*. 2008; 79(3):255–259. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

### ***Information about the author of the article***

1. **Jena Ritesh Kumar** – 1<sup>st</sup> year student of faculty of medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, st. Lenina 3. Email id: [riteshjena801@gmail.com](mailto:riteshjena801@gmail.com).

UDC 616.912, 577.214

Rishab Raj

### PHAGE THERAPY AND PHAGE DISPLAY TECHNOLOGY

Scientific Advisor: G.A. Gulamanova, candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the department of Biology of the Bashkir Medical State University  
*Bashkir state medical University, Ufa*

#### Abstract

Phage therapy, utilizing viruses that target and kill specific bacteria that shows promise in treating drug-sensitive and drug-resistant bacterial infections. This concept also extends to non-bacterial infections, as demonstrated by phage display technology. This research paper explores phage therapy as a compelling alternative to antibiotics for drug sensitive or drug resistant bacterial infections. It also explores alternative phage display technologies for non-bacterial diseases as cancer. It discusses administration methods, genetic modifications, and potential benefits like reduced resistance. It presents compelling case studies and data, highlighting the efficacy of phage therapy, while also exploring the revolutionary potential of genetic modifications in this field.

**Key words:** Bacteriophage, phage therapy, antibiotics, antibiotic resistance and phage display technology.

#### Purpose of the work

To find a therapy against Superbugs or antibiotic resistant bacterial infections and exploring genetic machinery and genetic engineering for targeting non-bacterial harmful cells.

#### Introduction

Phage therapy is a concept of therapy where natural or genetically modified Phages are used to treat bacterial diseases or bacterial infections. Phage therapy works differently from antibiotics by actively targeting and killing bacteria, rather than inhibiting cell growth. They are highly specific and can target and kill only certain types of bacteria which are targeted, while leaving other bacteria and host cells unharmed. This specificity is due to the interaction between phages and bacterial cell surface receptors. Phages have a protein coat, or capsid, which encloses their genetic material. Some phages also have a tail that attaches to specific receptors on the bacterial cell surface. These receptors are typically proteins or sugars that are found on the outer surface of the bacterial cell wall. And different phages can recognize different receptors, which determine their specificity for particular bacterial strains [1].

Once the phage has attached to the bacterial cell surface after antigen receptor communication, it injects its genetic material into the cell by squeezing it. This genetic material can be either DNA or RNA, depending on the type of phage. Once inside the bacterial cell, the phage hijacks the bacterial cellular machinery to replicate its genetic material and produce more phage particles, this phenomenon can be utilized to actually deliver selected genes to bacterial cell maybe non-bacterial cells too. Anyway, after that bacterial cell eventually undergoes lysis, which releases

the newly formed phages, now these new phages can infect and kill other bacterial cells. And that's literally synthesis of more phages, this kind of concept or therapy is very atypical, where we produce more therapeutic particles in continuation to targeting them too [2].

However, antibiotics in contrast to phage therapy are “drugs” that are used to treat bacterial infections. They work by targeting and killing or inhibiting the growth of bacteria in the body. Different antibiotics work in different ways, but generally, they disrupt specific processes or structures that are essential for bacterial survival and reproduction.

- 1) One common way antibiotics work is by inhibiting bacterial cell wall synthesis, such as penicillin.
- 2) Another way antibiotics work is by inhibiting protein synthesis in bacterial cells. Antibiotics such as tetracyclines and macrolides.
- 3) Antibiotics can also target other processes in bacterial cells, such as DNA replication, RNA synthesis, and metabolic pathways. Like fluoroquinolones target enzymes of DNA replication.

There are several reasons for which phage therapy can be considered superior to antibiotics:

- 1) One advantage of phage therapy is its specificity. Phages are capable of targeting and killing the specific type of bacteria leaving good bacteria and host cells unharmed untampering local microbiome.
- 2) Phage therapy offers the advantage of adaptability, bacteriophages can evolve to target new bacterial strains. Phages engage in an ongoing arms race with bacteria adapting to overcome bacterial defenses. This adaptability makes phages valuable tool combating bacterial infections.
- 3) Additionally, phages have the potential to be tailored to specific bacterial strains or infections, which increases effectiveness and reduce the risk of resistance, also in tackling even if there is any.

Phage therapy can be administered through several different routes, depending on the type and severity of the bacterial infection being treated by Topical application, Oral administration, Injection, or Nebulization. The choice of administration method depends on several factors, such as the location and severity of the infection, the type of bacteria being targeted, and the patient's overall health status. In some cases, a combination of different administration methods may be used to achieve the best results. It is important to note that the safety and effectiveness of phage therapy depend on several factors, including the quality and purity of the phages, the dosage and frequency of administration, and the patient's immune response to the treatment. One example of site-specific phage therapy is the treatment of bacterial infections in the lungs. In this method, phages are delivered directly to the lungs via inhalation or nebulization, allowing them to target and kill

bacteria in the respiratory tract while minimizing the exposure of healthy cells to the therapeutic agent [3].

This Therapy/Concept has several advantages over traditional antibiotic therapy:

1. Increased efficacy;
2. Reduced risk of developing antibiotic resistance;
3. Reduced side effects;
4. Possibilities of Genetic modifications as in Phage display technology.

### **Phage display technologies and ways to Target cancer cells**

Phage display technology is a powerful technique used to study protein-protein interactions, identify peptide or protein ligands that bind to specific target and engineer antibodies or proteins with desired properties utilizing bacteriophages [4]. Some of the technologies are:

1. Displaying tumor-specific ligands: Bacteriophages can be genetically modified to display specific peptides or proteins on their surface. These peptides or proteins can be designed to bind specifically to molecules present on the surface of cancer cells. By engineering the bacteriophage to display these tumor-specific ligands, it can selectively target cancer cells while avoiding healthy cells helping immune system.
2. Arming bacteriophages with therapeutic payloads: Bacteriophages can be engineered to carry therapeutic payloads, such as cytotoxic agents or immune stimulators. These payloads can be delivered specifically to cancer cells by modifying the bacteriophage to recognize and bind to cancer-specific markers. Upon infection of the cancer cell, the bacteriophage releases the therapeutic payload, which can induce cell death or activate the immune system to target the cancer cells.
3. Enhancing tumor penetration: Bacteriophages can be engineered to better penetrate tumor tissues. Tumors often have unique physiological characteristics, such as increased interstitial fluid pressure and dense extracellular matrix, which can hinder the penetration of therapeutic agents. By modifying the bacteriophages to have improved tumor-penetrating abilities, they can more effectively reach and infect cancer cells within the tumor.
4. Combination with other cancer therapies: Bacteriophages can be used in combination with other cancer therapies to enhance their effectiveness. For example, they can be engineered to express proteins that enhance the immune response, thereby synergizing with immunotherapy approaches. Bacteriophages can also be designed to carry genes that sensitize cancer cells to radiation or chemotherapy, making them more susceptible to these treatments [4,5,6].

Results and discussion

**Table**

**Diseases, causing pathogen and the efficacy and effectiveness of treatment**

<b>Disease</b>	<b>Pathogen</b>	<b>Efficacy and effectiveness</b>
Bacterial dysentery	Staphylococcus, Streptococcus, Proteus	administered in 236 patients having antibiotic- resistant infections eliminated the infections of 92% patients.
Gastrointestinal tract, skin, head, and neck infections	Staphylococcus, Pseudomonas, E coli, Klebsiella, Salmonella	A total of 550 patients were treated with phages. The overall success rate of phage treatment was 92%.
Cerebrospinal meningitis	K. pneumoniae	Orally administered phages were used successfully to treat meningitis in a newborn (after antibiotic therapy failed).
Suppurative surgical infections	Staphylococcus, Streptococcus. E. coli, Proteus	The superiority of adapted phages (phages selected against bacterial strains isolated from individual patients) over commercial phage preparations was reported in treating 60 patients having suppurative infections.
Lung and pleural infections	Staphylococcus, Streptococcus, E. coli, Proteus	Phages were successfully used together with antibiotics to treat lung and pleural infections in 45patients.
Postoperative wound infections in cancer patients	Staphylococcus, Pseudomonas	A total of 131 cancer patients having postsurgical wound infections participated in the study. Of these, 65 patients received phages and the rest received antibiotics. Phage treatment was successful in 82% of the cases, and antibiotic treatment was successful in 61% of the cases.

**Case study**

A 2019 case report published in *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* described a patient with a chronic bone infection caused by multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. The patient was treated with a combination of phages and antibiotics, and the infection cleared within six months. The authors noted that phage therapy was effective against bacteria.

**Clinical trial**

A 2019 randomized controlled trial published in *The Lancet Infectious Diseases* evaluated the efficacy and safety of a phage cocktail for the treatment of chronic otitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. The study found that the phage cocktail was effective in reducing bacterial load and improving symptoms in the treatment group compared to the control group.

**Conclusion and Conclusions**

Phage therapy has the potential to revolutionize the way we treat bacterial infection and non bacterial diseases, offering a targeted and precise alternative to antibiotics. While there are still

challenges to be overcome, ongoing research and development in this field offer hope for the future of medicine.

#### REFERENCES

1. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris G.J. Bacteriophage Therapy // Antimicrob Agents Chemother. 2001, Mar;45(3).P. 649-659.
2. Kohanski A.M., Dwyer J.D., Collins J.J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks // Nat Rev Microbiol. 2010, Jun; 8(6). P.423-435.
3. Cui Z., Guo X., Feng Tingting & Li Li. Exploring the whole standard operating procedure for phage therapy in clinical practice // Journal of Translational Medicine volume 17, N: 373,2019.
4. Barbas C. F. Phage Display: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory CSHL Press, 2001. - 736.
5. Smith P.G. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface // Science. 1985, Jun, 8;228(4705). P.1315-1317.
6. Gamian A., Całkosiński I., Bazan J. Phage display - A powerful technique for immunotherapy // Hum Vaccin Immunother. . 2012, Dec., 1;8(12). P.1817-1828.

#### *Information about the author of the article*

1. **Rishab Raj** - 1<sup>st</sup> year student of faculty General medicine at Bashkir state medical university, Ufa. Lenin street 3. Email: [rishabrajbmu.ru@gmail.com](mailto:rishabrajbmu.ru@gmail.com).

UDC 575.164

Singh Shreya, Viktorova T.V.

**REVIEW ARTICLE: GENETIC AETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER  
WITH MAIN REFERENCE TO THE PTCHD1 GENE OF THE X CHROMOSOME**

Scientific Advisor – professor T.V. Viktorova  
*Bashkir State Medical University, Ufa*

**Abstract**

The aim of the study was to detect the genetic mutation of the PTCHD1 (patched related) gene of the X chromosome, its effect on the Autism Spectrum Disorder (ASD) and its physiological implications. The object of the study was the PTCHD1 gene and its mutations in two groups: a control group and a group with ASD affected patients (case group), involving 994 ASD patients and 1035 of the control group (Bàrbara Torrico's experiment, March 2015). The experiment involved two stages, investigating the Single Nuclear Polymorphism (SNP) mutations. It was found that the SNP mutations occurred at 5' region of the gene and hence affected the transcription activity in multiple ASD patients. In others (3 of the ASD patients) it was found that a rare duplication of 27 base pairs (bp) occurred at the promoter (5') region and hence affected the transcription of the gene. The conclusion of the study is that mutations of either SNP type or of duplication type occurring at the 5' flank of the PTCHD1 gene have significant contributions in the occurrence of ASD.

**Key words:** Autism Spectrum Disorder, PTCHD1 gene, Single Nuclear Polymorphism mutation, Transcription activity, Duplication.

**Relevanc**

Most of the data present today about ASD has no significant role in its curing. However pin pointing the exact location of the genetic mutation and the type can have numerous impacts on the current diagnostic methods and even cure. Knowing the exact gene can help open up numerous possibilities to cure the patient. It could maybe on day lead to gene therapy (vector or non vector mediated) of the patients. Furthermore, this study helps prove the involvement of PTCHD1 gene in ASD.

**Goal of the work**

The goal of the work was to understand the mutation of the PTCHD1 gene and its implications on the physiology of the human body.

**Materials and methods**

Comparative analysis between a group of people affected by ASD and the control group. The study contained a pooled sample of 994 ASD patients and 1035 people in the control group. The people were of European origin (Spanish, Dutch, German, Italian) (table 1.)

**Table 1**

<b>ORIGIN</b>	<b>SPANISH (%M)</b>	<b>DUTCH (%M)</b>	<b>GERMAN (%M)</b>	<b>ITALIAN (%M)</b>
<b>CASES</b>	315 (88)	247 (78)	202 (90)	230 (82)
<b>CONTROL</b>	378 (88)	269 (78)	213 (90)	175 (81)

% M indicated the percentage of male population

Out of the pooled sample a discovery sample was screened out, in which analysis of the 28 SNPs, located upstream to the promoter region were analysed.

The discovery sample consisted of 270 Spanish, 247 Dutch, and 78 German patients. And 320 Spanish, 269 Dutch, and 82 German controls.

**Table 2**

<b>ORIGIN</b>	<b>SPANISH (%M)</b>	<b>DUTCH (%M)</b>	<b>GERMAN (%M)</b>	<b>ITALIAN (%M)</b>
<b>CASE</b>	270 (88)	247 (78)	78 (89)	-
<b>CONTROL</b>	320 (88)	269 (78)	82 (89)	-

% M indicates the percentage of male population

The SNPs were extensively studied for mutations contributing to ASD. It was found that a SNP rs7052177 had large contributions to the occurrence of ASD.

The DNA for the testings was extracted either through their peripheral blood or saliva as an alternative and the sequence of the promoter and the region upstream of the transcription site were analysed for mutations.

### **Results and discussion**

1. After analysing the DNA sequence of 595 ASD patients and 671 controls, it was found that in multiple cases mutations in the 28 SNPs were associated with ASD. In some rare cases (3 ASD patients) a duplication of 27 bp occurred in the promoter region of the PTCHD1 gene, which significantly reduced the transcription activity (26%), as along the duplicated region three promotor binding site were found, and as a result of the duplication the gene expression reduced, hence causing multiple traits of ASD.
2. Three transcription binding site were found along the promotor region for the proteins: ZNF354C, ZBTB14, TEAD2.
3. The PTCHD1 gene has a significant contribution in the Hedgehog signalling pathway, which plays a crucial role in the development of the brain in the embryological stage, particularly the cerebellum, hence leading to cerebellar dysfunction, which causes multiple symptoms of ASD, like

improper speech, repetitive behaviour and more. The mutations caused in the gene inhibit its activity and hence the Hedgehog Signalling pathway, leading to improper brain development and hence ASD.

4. The PTCHD1 gene lie on the X chromosome, which explains the 4-5:1 affected male to female ratio.

### **Conclusions**

1-2% of the patients with ASD had a mutation in their PTCHD1 gene, resulting in the interruption of the hedgehog pathway during embryonic development, and hence causing ASD neurological disorders.

The study supports the role of X linked PTCHD1 gene in Autism Spectrum Disorder.

### **Note**

All the above information are in reference to the studies conducted by Bàrbara Torrico, et. Al. 2015. This is strictly a review article.

### **REFERENCES**

1. Torrico, B., Fernàndez-Castillo, N., Hervás, A., Milà, M., Salgado, M., Rueda, I., Buitelaar, J.K., Rommelse, N., Oerlemans, A.M., Bralten, J. and Freitag, C.M., 2015. Contribution of common and rare variants of the PTCHD1 gene to autism spectrum disorders and intellectual disability. *European Journal of Human Genetics*, 23(12), pp.1694-1701.
2. Pastore, S.F., Ko, S.Y., Frankland, P.W., Hamel, P.A. and Vincent, J.B., 2022. PTCHD1: identification and neurodevelopmental contributions of an autism spectrum disorder and intellectual disability susceptibility gene. *Genes*, 13(3), p.527.
3. Wiśniowiecka-Kowalnik, B. and Nowakowska, B.A., 2019. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *Journal of applied genetics*, 60, pp.37-47.
4. Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.J., Kim, Y.S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C.S., Wang, C. and Yasamy, M.T., 2012. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research*, 5(3), pp.160-179.
5. Cardoso, I.L. and Almeida, S., 2019. Genes involved in the development of autism. *International Archives of Communication Disorder*, 2(1), pp.1-9.

### ***Information about the author of the article***

1. **Singh Shreya** – 1<sup>st</sup> year student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, st. Lenina 3. E-mail: [shreyasarbjeetsingh@gmail.com](mailto:shreyasarbjeetsingh@gmail.com).

Swain Supreet, Sairanova E.

## **REVIEW ARTICLE: CANCER TREATMENT ON THE BASIS OF GENE THERAPY AND GENETIC ENGINEERING**

Scientific Advisor – Sairanova E.

*Bashkirs State Medical University, Ufa*

### **Abstract**

Gene therapy is the administration of foreign genomic material into the host tissue to modify the expression of a gene product or to change the biological properties of cells for therapeutic use. Gene therapy, which involves replacement of a defective gene with a functional, healthy copy of that gene, is a potentially beneficial cancer treatment approach particularly over chemotherapy, which often lacks selectivity and can cause non-specific toxicity. Despite significant progress pre-clinically with respect to both enhanced targeting and expression in a tumor-selective manner several hurdles still prevent success in the clinic, including non-specific expression, low-efficiency delivery and biosafety.

Various innovative genetic approaches are under development to reconstruct vectors/transgenes to make them safer and more effective. Utilizing cutting-edge delivery technologies, gene expression can now be targeted in a tissue- and organ-specific manner. With these advances, gene therapy is poised to become amenable for routine cancer therapy with potential to elevate this methodology as a first line therapy for neoplastic diseases. This review discusses recent advances in gene therapy and their impact on a pre-clinical and clinical level.

**Key words:** cancer gene therapy, gene transfer, immunotherapy, oncolytic virotherapy.

### **Relevance**

Gene therapy, which involves replacement of a defective gene with a functional, healthy copy of that gene, is a potential beneficial cancer treatment approach particularly over chemotherapy, which often lacks selectivity and can cause non-specific toxicity.

### **Goal of the work**

The goal of the work was to find a method to treat different types of cancer through genetic engineering and gene therapy.

### **Materials and Methods**

Cancer occurs due to disrupting the normal cell proliferation and apoptosis process. Advances in cancer therapy need a novel therapeutic agent with novel mode of action, several mechanisms of cell death, and synergy with conventional management. Gene therapies possess all these profiles. Several gene therapy approaches were developed for the management of cancer, including anti-angiogenic gene therapy, suicide gene therapy, immunotherapy, siRNA therapy, pro-apoptotic gene therapy, oncolytic virotherapy, and gene directed-enzyme prodrug therapy. By November 2017, greater than 2597 clinical trials were conducted on gene therapy in the world. Among these trials, greater than 65% are associated with cancer, followed by monogenetic and cardiovascular diseases. The use of CAR T cell therapy showed promising results for the management of both myeloid and

lymphoid leukaemia. Until August 2019, only 22 gene products were approved for the treatment of different disorders. Most gene products used for the treatment variety types of cancers. Immuno-gene therapy is a potential treatment approach for the treatment of p53-deficient tumors.

## **Results and Discussion**

### **1. Gendicine (Recombinant Human P53 Adenovirus [Ad5RSV-P53])**

Gendicine is a non-replicative an adenoviral vector, where the E1 gene is replaced with the tumor suppressor p53 cDNA gene. The expression of p53 in tumor cells triggers the antitumor effect by activating the apoptotic pathway, inhibit damaged DNA repair, and anti-apoptotic activity. P53 gene mutation is prevalent in several cancers. Gendicine induces the expression of p53 restores its activity and destroys the tumor cells.

### **2. Oncorine (rAD5 – H101)**

It is the first replicative, oncolytic recombinant ad5 (rAd5-H101) approved to treat refractory nasopharyngeal cancer. Loss of p53 gene linked with drug resistance and survival rate reduction in non-small cell cancer patients.

### **3. Rexin-G (Mx-dnG1)**

It is a replication-incompetent retroviral vector showing a *SIG*-binding peptide to bind to abnormal Signature (*SIG*) proteins in the tumor cell that increase vector concentration in tumor cells and express a dominant-negative human cyclin G1 inhibitor. After the entrance into the tumor cells, Rexin-G synthesizes cytotoxic dnG1 proteins that inhibit the cell cycle in the G1 phase resulting in apoptosis of cancer cells.

### **4. Chimeric Antigen Receptor (Car) T-cell Therapy**

T cells destroy infected and tumor cells by detecting non-self antigens with the T cell receptor (TCR). CAR T is a T cell transduced with a chimeric antigen receptor specific to a tumor-associated antigen. CAR is “chimeric” because it contains the antigen-binding site of the B cell receptor and an intracellular TCR activation domain. CAR has three domains, an extracellular domain that has cancer-specific epitopes (scfv region) made from light ( $V_L$ ) and heavy ( $V_H$ ) chains of immunoglobulin that target antigen (such as CD19), a transmembrane domain, and intracellular TCR derived stimulatory domains. The scfv component binds to the target antigen in the MHC independent way leading to CAR clustering and stimulating T-cell via intracellular region that posses the TCR-derived CD3 $\zeta$  chain, with or without co-stimulatory domains. Stimulated CAR T-cells give target-specific memory cells that inhibit tumor relapse.

### **Gene slicing**

Gene silencing therapy is RNA interference (RNAi)-mediated knockdown of specific genes in tumor cells. RNAi is single or double-stranded noncoding RNAs (21 ribonucleotides) that induce sequence-specific degradation of complementary mRNAs via the cells' internal machinery. siRNA is vital because most genes do not have inhibitors due to a lack of ligand binding sites and amino acid sequence homology with other proteins that limit target selectivity. RNAi consists of microRNA (miRNA), Small Interfering RNA (siRNA) and short hairpin RNA (shRNA).

### **Suicide gene therapy**

Suicide gene therapy uses viral or bacterial genes into malignant cells that metabolize non-toxic prodrug into a toxic compound. Several suicide gene systems were identified including the HSV-thymidine kinase gene (HSV-TK) with ganciclovir (GCV) and the cytosine deaminase gene (CD) with 5-fluorocytosine (5-FC). Gene-mediated cytotoxic immunotherapy is one strategy where an adenoviral vector possessing the herpes virus thymidine kinase gene (AdV-TK) is administered locally into the tumor site that causes local expression of the HSV-TK gene to the synthesis of viral thymidine kinase that converts GCV to GCV monophosphate. The next step is the administration of GCV that is a substrate of HSV-TK and phosphorylated to produce GCV monophosphate. Then, cellular kinases metabolize GVC-monophosphate into GVC-triphosphate. GCV triphosphate is a deoxyguanosine triphosphate analog, incorporated into the DNA chain causing chain termination and tumor cell death.

### **Conclusion**

Gene therapy represents a novel alternative for the management of diseases that have no satisfactory cure. Gene therapy for cancer treatment has good progress in the last three decades, few drugs approved, while others are still in trials. Relatively gene therapy has better safety with tolerable adverse effects than chemotherapy for the treatment of cancer. In the future, tumor genomic analysis, assessment of host humoral and cellular immunity will facilitate a better selection of the most appropriate patient for gene therapy. Recent progress in developing safe and effective vectors for gene delivery, and understanding the activity of nucleases facilitate future genome editing as new treatment approaches for untreatable diseases like cancer.

### **REFERENCES**

1. Wirth T., Parker N., Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013; 525(2):162–169. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.137 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

2. Sharma A.R., Kundu S.K., Nam J.S., et al. Next generation delivery system for proteins and genes of therapeutic purpose: why and how? *Biomed Res Int.* 2014;2014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
3. Templeton N.S., editor. *Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies.* Crc Press; 2008. [[Google Scholar](#)].
4. Vermezovic J., Stergiou L., Hengartner M.O., Di Fagagna FD. Differential regulation of DNA damage response activation between somatic and germline cells in *Caenorhabditis elegans*. *Cell Death Differ.* 2012; 19(11):1847–1855. doi: 10.1038/cdd.2012.69 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
5. Reis R.L. *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* Academic Press; 2019. [[Google Scholar](#)].
6. Colella P., Ronzitti G., Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018;8:87–104. doi: 10.1016/j.omtm.2017.11.007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
7. Merten O-W, Charrier S, Laroudie N., et al. Large-scale manufacture and characterization of a lentiviral vector produced for clinical ex vivo gene therapy application. *Hum Gene Ther.* 2011; 22 (3):343–356. doi: 10.1089/hum.2010.060 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

***Information about the author of the article***

1. **Swain Supreet** – 1<sup>st</sup> year student of faculty of medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, st. Lenina 3. Email id: [supreetswain09@gmail.com](mailto:supreetswain09@gmail.com).

Tinashe Z.H., Gabdullina D.R., Volkova A.T.

## **SOME ASPECTS OF THE DISEASE OF THE POPULATION OF ZIMBABWE-MALARIA**

*Bashkir State Medical University, Ufa*

### **Abstract**

Malaria is a preventable and treatable disease caused by a protozoan parasite called plasmodium parasite, transmitted by the bite of infected female anopheles mosquitoes and is a major cause of mortality and morbidity worldwide. These parasites have a complex life cycle in their mosquito vector and vertebrate hosts. Today, the goal of malaria control is to prevent mortality and reduce morbidity and socioeconomic losses through the progressive improvement and strengthening of local and national capabilities.

**Key words:** transmission and treatment of malaria, laboratory diagnosis of malaria, prevention of malaria infection and the life cycle of Falciparum Malaria.

### **Background**

Malaria remains one of the most serious public health problems in sub-Saharan Africa and Zimbabwe is the world's fourth largest contributor, with 4.7% of disease cases and 3.6% of total deaths due to malaria [9]. Its control relies on the fight against the vector and treatment of confirmed cases with anti-malarial drugs. Molecular surveillance is an important tool for monitoring the spread of anti-malarial drug resistance. In Zimbabwe malaria risk is high throughout the year but more prevalent from November to June, in areas below 1200m including the Zambezi Valley and Victoria Falls. There is low to no risk in Harare and Bulawayo and the districts of Matabeleland South. Zimbabwe has a population of about 13 million, with half of that population living in malaria-endemic areas. Six people died of malaria in Zimbabwe since the beginning of the year 2023. The country recorded a total of 1 960 cases in a space of one week. Of the reported cases about 212 were children aged under five [5].

### **Purpose of the Research**

This article is primarily intended to discuss measures that can be taken to contain the spread and outbreak of malaria in Zimbabwe.

### **Results and discussions**

Anopheles gambiae complex, Anopheles arabiensis Patton and Anopheles gambiae sensu stricto Gilesmosquitoes are the species of mosquitos that crucial role in the transmission of malaria in the country . Of the 4 species of Malaria , the most common in Zimbabwe is Tropical Malariae that is caused by a pathogen referred to as plasmodium falciparum *Plasmodium falciparum* is a unicellular protozoan parasite of humans, and the deadliest species of *Plasmodium* that causes malaria in humans [2]. The parasite is transmitted through the bite of a female *Anopheles* mosquito and causes the disease's most dangerous form, falciparum malaria. It is responsible for around 50%

of all malaria cases [3,4]. *P. falciparum* is therefore regarded as the deadliest parasite in humans. It is also associated with the development of blood cancer (Burkitt's lymphoma) and is classified as a Group 2A (probable) carcinogen [8]. *Plasmodium falciparum* assumes several different forms during its life cycle. The human-infective stage are sporozoites from the salivary gland of a mosquito. The sporozoites grow and multiply in the liver to become merozoites. These merozoites invade the erythrocytes (red blood cells) to form trophozoites, schizonts and gametocytes, during which the symptoms of malaria are produced. In the mosquito, the gametocytes undergo sexual reproduction to a zygote, which turns into ookinete. Ookinete forms oocytes from which sporozoites are formed. Upon biting a person The sporozoites do not enter the blood stream directly and remain in the skin tissue for 2 to 3 hours. About 15–20% sporozoites enter the lymphatic system where they activate dendritic cells, which send them for destruction by T lymphocytes (CD8+ T cells). At 48 hours after infection, *Plasmodium*-specific CD8+ T cells can be detected in the lymph nodes connected to the skin cells. Most of the sporozoites remaining in the skin tissue are subsequently killed by the innate immune system. The sporozoite glycoprotein specifically activates mast cells. The mast cells then produce signaling molecules such as TNF $\alpha$  and MIP-2, which activate cell eaters (professional phagocytes) such as neutrophils and macrophages.

Only a small number (0.5-5%) of sporozoites enter the blood stream into the liver. In the liver, the activated CD8+ T cells from the lymph bind the sporozoites through the circumsporozoite protein (CSP). Antigen presentation by dendritic cells in the skin tissue to T cells is also a crucial process. From this stage onward the parasites produce different proteins that help in suppressing communication of the immune cells. Even at the height of the infection when red blood cells (RBCs) are ruptured, the immune signals are not strong enough to activate macrophages or natural killer cells [12].

### **Immune system invasion**

Although *P. falciparum* is easily recognized by human immune system while in the bloodstream, it evades immunity by producing over 2,000 cell membrane antigens. The initial infective stage sporozoites produce circumsporozoite protein (CSP), which binds to hepatocytes. Binding to and entry into the hepatocytes is aided by another protein, thrombospondin-related anonymous protein (TRAP).[61]TRAP and other secretory proteins (including sporozoite microneme protein essential for cell traversal 1, SPECT1 and SPECT2) from microneme allow the sporozoite to move through the blood, avoiding immune cells and penetrating hepatocytes [12].

During erythrocyte invasion, merozoites release merozoite cap protein-1 (MCP1), apical membrane antigen 1 (AMA1), erythrocyte-binding antigens (EBA), myosin A tail domain

interacting protein (MTIP), and merozoite surface proteins (MSPs). Of these MSPs, MSP1 and MSP2 are primarily responsible for avoiding immune cells. The virulence of *P. falciparum* is mediated by erythrocyte membrane proteins, which are produced by the schizonts and trophozoites inside the erythrocytes and are displayed on the erythrocyte membrane. PfEMP1 is the most important, capable of acting as both an antigen and an adhesion molecule [1,8].

### **Symptoms of falciparum malaria**

The clinical symptoms of falciparum malaria are produced by the rupture and destruction of erythrocytes by the merozoites. High fever, called paroxysm, is the most basic indication. The fever has a characteristic cycle of hot stage, cold stage and sweating stages. Since each erythrocytic schizogony takes a cycle of 48 hours, i.e., two days, the febrile symptom appears every third day. This is the reason the infection is classically named tertian malignant fever (tertian, a derivative of Latin word that means "third"). The most common symptoms are fever (>92% of cases), chills (79%), headaches (70%), and sweating (64%). Dizziness, malaise, muscle pain, abdominal pain, nausea, vomiting, mild diarrhea, and dry cough are also generally associated. High heartrate, pallor, orthostatic hypotension, enlarged liver, and enlarged spleen are also diagnosed [5,8].

### **Life cycle**

Humans are the intermediate hosts in which asexual reproduction occurs, and female anopheline mosquitos are the definitive hosts harbouring the sexual reproduction stage[1].

### **In humans**

Infection in humans begins with the bite of an infected female *Anopheles* mosquito. The infective stage called the sporozoite is released from the salivary glands through the proboscis of the mosquito to enter through the skin during feeding. The sporozoites move in the bloodstream by gliding, which is driven by a motor made up of the proteins actin and myosin beneath their plasma membrane. Entering the hepatocytes, the parasite loses its apical complex and surface coat, and transforms into a trophozoite which also turns into a complex called a schizont through a process called schizogony [11]. A trophozoite transforms into schizonts that replicate its DNA multiple times. The duration of one complete erythrocytic schizogony is approximately 48 hours. This gives rise to the characteristic clinical manifestations of falciparum malaria, such as fever and chills, corresponding to the synchronous rupture of the infected erythrocytes. Some merozoites differentiate into sexual forms, male and female gametocytes. These gametocytes take roughly 7–15 days to reach full maturity, through the process called gametocytogenesis. These are then taken up by a female *Anopheles* mosquito during a blood meal [4].

### **In Mosquito**

The flagellated microgamete fertilizes the female macrogamete to produce a diploid cell called a zygote. The zygote then develops into an ookinete. The ookinete is a motile cell, capable of invading other organs of the mosquito. It traverses the peritrophic membrane of the mosquito midgut and crosses the midgut epithelium. Once through the epithelium, the ookinete enters the basal lamina, and settles to an immotile oocyst. For several days, the oocyst undergoes 10 to 11 rounds of cell division to create a syncytial cell (sporoblast) containing thousands of nuclei. Meiosis takes place inside the sporoblast to produce over 3,000 haploid daughter cells called sporozoites on the surface of the mother cell. Immature sporozoites break through the oocyst wall into the haemolymph. They migrate to the mosquito salivary glands where they undergo further development and become infective to humans.

### **Prevention and cure**

1. Use an EPA-registered insect repellent.
2. Wear long-sleeved shirts and long pants.
3. Treat clothing and gear with permethrin.
4. Keep mosquitoes out of your hotel room or lodging.
5. Sleep under a mosquito net.
6. Destruction of sources of stagnant water where mosquitoes lay their eggs And places they inhabit.
7. Use of The Sterile Insect Technique. Mating of released sterile males with native females leads to a decrease in the females' reproductive potential and ultimately, if males are released in sufficient numbers over a sufficient period of time, to the local elimination or suppression of the pest population [8].

### **Treatment and Cure**

#### **For Uncomplicated malaria**

According to WHO guidelines 2010, artemisinin-based combination therapies (ACTs) are the recommended first-line antimalarial treatments for uncomplicated malaria caused by *P. falciparum*. WHO recommends combinations such as artemether/lumefantrine, artesunate/amodiaquine, artesunate/mefloquine

#### **For Severe malaria**

For severe malaria, intravenous (IV) or intramuscular (IM) artesunate is recommended. Quinine is also an acceptable alternative if parenteral artesunate is not available. On October 6, 2021, the World Health Organization recommended malaria vaccination for children at risk using Mosquirix [10]. The above mentioned medications are also the ones under prescription in Zimbabwe [10].

### **Influence on human genome**

E.A. Beet, a doctor working in Southern Rhodesia (now Zimbabwe) had observed in 1948 that sickle-cell disease was related to a lower rate of malaria infections. People with sickle cell anaemia are not affected by any form of plasmodium [8].

### **Laboratory Diagnosis**

In Zimbabwe the diagnosis of malaria is confirmed by the identification of the malaria parasite in the patient's blood under microscopy. Laboratory tests may also reveal anemia with decreased hemoglobin, hematocrit, and haptoglobin in addition to either a decreased or increased leukocyte count [5,6].

### **Conclusion**

The trend of the incidence of the outbreak of Malaria has been falling recently due to some measures that are being put in place to combat the spread of this disease by the Ministry of Health of Zimbabwe except in 2020 when a surge in malaria cases and deaths was observed . This coincided with the onset of COVID-19 in Zimbabwe. While further research is needed to explore possible explanations for the observed trends, prioritizing the continuity of essential malaria services amid the COVID-19 pandemic remains crucial. Recently crucial measures have been put in place to completely eradicate the spread of this disease and bring about its demise. These include free provision of essentials like repellents, mosquito nets , insecticides , medication etc. These measures include providing the public with education and knowledge on how to stop its occurrence [6].

### **REFERENCE**

1. Centre of Disease Control and Prevention . <https://www.cdc.gov> 2022.
2. Cotter C, Sturrock HJ, Hsiang MS, Liu J, Phillips AA, Hwang J, et al. The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges. *Lancet*. 2013;[382:900–11].
3. Dieng S, Adebayo-Ojo TC, Kruger T, Tumelero S, de Jager C, Patrick S, et al. Geo-epidemiology of malaria incidence in the Vhembe district in South Africa, 2015–2018: a recent local resurgence. 6th Malaria Research Conference. 3–4 August 2021, Pretoria, South Africa Tam G, Cowling BJ, Maude RJ. Analysing human population movement data for malaria control and elimination. *Malar J*. 2021; [20:294].
4. Dinko B., Pradel G. Immune evasion by plasmodium falciparum parasites: converting a host protection mechanism for the parasite's benefit. *Advances in Infectious Diseases*. 2016; 6 (2, article 67759) doi: 10.4236/aid.2016.62011. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
5. Malaria Journal volume 22, Article number: [160] (2023).
6. Ministry of Health and Child Care of Zimbabwe . <https://www.mohcc.gov.zw> 2023.

7. Morrow M, Nguyen QA, Caruana S, Biggs BA, Doan NH, Nong TT. Path-ways to malaria persistence in remote central vietnam: a mixed-method study of health care and the community. *BMC Public Health*. 2009; [9:85].
8. National institutes of Health (.gov). [https:// www.ncbi.nlm. nih.Gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov).
9. WHO. World malaria report. Geneva: World Health Organization; 2022.
10. World Health Organisation. [https:// www.who.int](https://www.who.int).2023. March 9 2023 articleInformation about the authors of the article.
11. Zheng H., Tan Z., Xu W. Immune evasion strategies of pre-erythrocytic malaria parasites. *Mediators of Inflammation*. 2014; 2014:6.doi: 10.1155/2014/362605.362605 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
12. Z Cowman A. F., Crabb B. S. Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell*. 2006; 124 (4):755–766. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

***Information about the authors of the article:***

- 1. Zviitwa Holliness Tinashe** - 1st year student of the Faculty of Medicine, group L-117B, Bashkir State Medical University, Ufa, st. Lenina 3, e-mail: Zviitwat@mail.ru.
- 2. Gabdullina Diana Rustemovna** - 1st year student of the medical faculty, group L-117B, Bashkir State Medical University, Ufa, st. Lenina 3, e-mail: diana12012003@mail.ru.
- 3. Volkova Alfiya Talkheevna** - Senior Lecturer, Department of Biology, Bashkir State Medical University, Ufa, Lenina 3.