

ВЕСТНИК
Башкирского государственного
медицинского университета

сетевое издание

ISSN 2309-7183

Специальный выпуск № 6



Специальный выпуск
№ 6, 2022
vestnikbgmu.ru

ВЕСТНИК

Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

Специальный выпуск № 6, 2022 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.

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 № 6, 2022

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

Сборник материалов
научно-практической конференции с международным участием
«Биология-шаг в медицину будущего»
1 июня

под редакцией
профессора Т.В. Викторовой

Редакционная коллегия:
профессор Г.Ф. Корытина, доцент С.М. Измайлова, С.Р. Казанцева

Ответственный секретарь
С.Р. Казанцева

Уфа 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Азнагулова Г.И. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЬБИНИЗМА	6
Акылбекова А.А., Куданалиева Б.Э., Юсупова Т., Гусенова С. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ЙОДОДЕФИЦИТА СРЕДИ СТУДЕНТОВ КГМА ИМ. И.К. АХУНБАЕВА И КРСУ ИМ. Б.Н. ЕЛЬЦИНА В КЫРГЫЗСТАНЕ	9
Афанасьева П.С. НУТРИГЕНОМИКА: КАК ЕДА ВЛИЯЕТ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НАШИХ ГЕНОВ	16
Ахуба Л.О., Каландия Т.З., Елистратова Ж.В., Алексян А.А., Сабекия Ж.Дж, Джикирба Р.Р., Дობаджян Н.В., Джинджолия В.Г., Тванба М.Д., Гамгия Л.В., Шервашидзе Н.В., Шадания Л.Р., Миквабия З.Я. НОРМАТИВЫ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У МАКАК РЕЗУСОВ ИЗ СТАДА СУХУМСКОГО ПИТОМНИКА ИЭПит АНА	21
Бикметов К.А. ВОЗДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ФАКТОРОВ НА pH СЛЮНЫ	25
Викторова Т.В., Казанцева С.Р. ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА – ОСНОВА МЕДИЦИНЫ БУДУЩЕГО	29
Горухчиева Ф.А., Смыр С.Д., Эрдман В.В., Туктарова И.А., Насибуллин Т.Р., Трапш Х.З., Амаба С.Т., Данилко К.В., Матуа А.З., Викторова Т.В. АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ С ДОЛГОЛЕТИЕМ В АБХАЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	36
Зинатулина Ю.Р. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА МАРФАНА	40
Матуа А.З., Трапш Х.З., Горухчиева Ф.А., Амаба С.А., Смыр С.Д., Конджария И.Г. НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДОЛГОЛЕТИЯ В ПОПУЛЯЦИИ АБХАЗОВ	45
Смирнов В.А. CRISPR-ТЕХНОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	48
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА»	56

УДК 616.5-003.829.81

Азнагулова Г.И.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЬБИНИЗМА

*Научный руководитель – профессор Г.Ф.Корытина
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

В данной статье было рассмотрено наследственное заболевание – альбинизм, его основные классы с клиническими и генетическими аспектами. Выявлено процентное соотношение генов альбинизма у определенного количества людей.

Ключевые слова: Медицинская генетика, альбинизм, гипопигментация, меланин.

Aznagulova G.I.

CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF ALBINISM

*Scientific Advisor – Professor G.F.Korytina
Bashkir state medical University, Ufa*

In this article, the hereditary disease – albinism, its main classes with clinical and genetic aspects were considered. The percentage ratio of albinism genes in a certain number of people was revealed.

Key words: Medical genetics, albinism, hypopigmentation, melanin.

На сегодняшний день альбинизм встречается у одного человека из 17 тысяч во всём мире, а частота носительства приходится на 1 из 70 людей. При этом наблюдается неоднородность заболевания как на генетическом, так и на клиническом уровнях.

Цель работы

Рассмотреть клинические и генетические аспекты альбинизма.

Материалы и методы

Альбинизм – это генетическая рецессивная патология, относящаяся к группе наследственных заболеваний. Основой патогенеза является нарушение биосинтеза пигмента – меланина, в ходе которого наблюдается либо полное, либо частичное его отсутствие, связанное с инактивацией фермента тирозиназы [1,6].

Существуют три базовых класса альбинизма:

- 1) Глазокожный альбинизм (ГКА) – связан с мутацией гена тирозиназы на 11 хромосоме. Выделяют 8 генов (OCA1 – OCA8), отвечающих за развитие глазокожного альбинизма. Характеризуется различной гипопигментацией кожи, волос и радужки глаза, сниженной тенденцией к возможности загорать. К глазным симптомам относятся: нистагм, гипоплазия и неврит зрительного нерва и т.д. [5].
- 2) Глазной альбинизм – X-сцепленный рецессивный тип патологии, нарушение связано с мутацией в гене GPR143, локализованном на X-хромосоме в регионе Xp22 и кодирующем одноименный белок. Проявляется фенотипически исключительно у мужчин, а женщины

участвуют в роле носителя заболевания. Клинически выражается в инфантильном нистагме, пониженной остроте зрения, ошибке рефракции, гипопигментации радужки и глазного дна. При этом пигмент волос и кожи остается сохраненным.

3) Синдромный альбинизм – результат сочетания альбинизма с редким наследственным синдромом, который наносит уже системные поражения в организме:

- Синдром Германски – Пудлака – содержит 11 типов заболевания, которые ассоциированы с 11 генами. Нарушение адапторного белкового комплекса – 3 (AP3) и системы биогенеза комплекса связанных с лизосомами органелл (BLOC 1-3). Наблюдаются такие симптомы, как альбинизм в форме КГА, геморрагический диатез, снижение количества потных гранул, фиброз легких [2].
- Синдром Чедиака – Хигаси - наследуемая аутомно-рецессивная патология, которая в настоящее время зафиксирована лишь у 500 человек. Патогенез связан с мутацией в гене *LYST*, кодирующий адапторный белок, который принимает участие в регуляции лизосомального транспорта. Характеризуется также наличием ГКА, склонностью к инфекционным заболеваниям, нейродегенерация, развитие тремора, судороги и нарушение походки [4].

Результаты и обсуждения

Были проанализированы исследования профессора университетского госпиталя Бордо – Бенуа Арвейлера, который выявлял процентное соотношение генов альбинизма у определенного количества людей [3]. Результаты работы представлены в табл.

Таблица

Процентное соотношение генов альбинизма у исследуемых пациентов

№ п/п	Ген	Кол-во людей	%	№ п/п	Ген	Кол-во людей	%
1.	R402Q	238	19.88%	12.	HPS4	5	0.41%
2.	OCA1	238	19.88%	13.	HPS5	13	1.08%
3.	OCA2	359	30.00%	14.	HPS6	18	1.50%
4.	OCA3	24	2.00%	15.	HPS7	1	0.08%
5.	OCA4	111	9.30%	16.	HPS8	3	0.25%
6.	OCA6	30	2.50%	17.	HPS9	1	0.08%
7.	OCA7	4	0.33%	18.	HPS10	0	0.00%
8.	OCA8	2	0.16%	19.	HPS11	2	0.16%
9.	GPR143	82	6.85%	20.	LYST	3	0.25%
10.	HPS1	30	2.50%	Итого		1170	100,0 %
11.	HPS3	6	0.5%				

В эксперименте участвовало 1170 человек. Среди 8 генов глазокожного альбинизма чаще встречается ген OCA1 1 и 2 типа, определены почти у 40%, остальные типы наблюдаются реже.

Заключение и выводы

В сумме гены ГКА выявлены у 85% - около 995 человек. Это свидетельствует о том, что данный тип альбинизма наиболее распространенный. Ген GPR143 глазного альбинизма выявлен почти у 7% (82 человек). На гены, отвечающие за развитие синдрома Германски – Пудлака приходится 6,56% – это почти 77 исследуемых. Ген синдрома Чедиака – Хигаси – LYST определен у 0,25% (3 человека). Синдромальные формы выявлены суммарно менее чем у 7%, что говорит об их низкой частоте встречаемости.

Таким образом, альбинизм – это моногенное рецессивное заболевание, передающееся по наследству. Причиной является нарушение процесса меланогенеза. Рассмотрено 20 основных генов, отвечающих за развитие альбинизма.

К общим клиническим симптомам относят бледность кожных покровов, фотобоязнь, радужка серо-голубого цвета, волосы имеют белый и желтоватый оттенок. К офтальмологическим симптомам относят частое снижение остроты зрения, косоглазие, развитие нистагма и астигматизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арефьев В.А. «Англо-русский толковый словарь генетических терминов». Арефьев В.А., Лисовенко Л.А., М.: Изд-во ВНИРО, 1995 г.
2. Демина И.А., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А. et al. Синдром Германски — Пудлака: особенности дифференциальной диагностики редкой формы наследственной тромбоцитопатии. Гематология и трансфузиология. 2015;60(4):41–44.
3. Benoît Arveiler. Albinism. 2022 Jan. DOI:10.1016/B978-0-12-813944-8.00018-4
4. De Azambuja A.P., do Nascimento B., Comar S.R. et al. Four cases of Chédiak — Higashi syndrome. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(4):315–316. DOI: 10.5581/1516-8484.20110084.
5. Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. Orphanet J Rare Dis. 2007 Nov 2;2:43. DOI: 10.1186/1750-1172-2-43.
6. Witkop CJ (Oct 1979). “Albinism: hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism”. The Alabama Journal of Medical Sciences. 16 (4): 327—30.

Сведения об авторах статьи:

1. **Азнагулова Гузель Иршатовна** – студентка лечебного факультета 101 А группы Башкирского Государственного Медицинского Университета. E-mail: Guzellka@bk.ru

УДК 577.17

Акылбекова А.А.¹, Куданалиева Б.Э.¹, Юсупова Т.², Гусенова С.²

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ЙОДОДЕФИЦИТА СРЕДИ СТУДЕНТОВ
КГМА ИМ. И.К. АХУНБАЕВА И КРСУ ИМ. Б.Н. ЕЛЬЦИНА В КЫРГЫЗСТАНЕ**

Научные руководители: к.б.н. доц. Ж.О. Солтобаева¹, ст. преподаватель Н.М. Калимова²

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

²Кыргызско-Российский Славянский университет им. 1 президента Российской Федерации
Б.Н. Ельцина, г. Бишкек

Целью исследования было провести сравнительный анализ проблем йододефицита среди студентов КГМА и КРСУ для выявления лиц с предрасположенностью к нарушениям щитовидной железы. Исследование показало, что наблюдается проблема йододефицита и требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: йододефицит, зоб, йод, йодированная соль, щитовидная железа, анализ, тиреоидные гормоны.

A.A. Akylbekova¹, B.E. Kudanaliyeva¹

T. Yussupova, S. Gusenova

**COMPARATIVE ANALYSIS OF IODINE DEFICIENCY PROBLEMS AMONG
STUDENTS KSMA NAMED AFTER I.K. AKHUNBAEV AND KRSU NAMED AFTER B.N.
YELTSIN IN KYRGYZSTAN**

Scientific supervisors: Candidate of Biological Sciences, Associate Professor Z.O. Soltobaeva¹,
Senior Lecturer N.M. Kalimova²

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after the 1st President of the Russian Federation B.N.
Yeltsin, Bishkek

The aim of the study was to conduct a comparative analysis problems of iodine deficiency among students of KSMA and KRSU to identify people with a predisposition to thyroid disorders. The study showed that there is a problem iodine deficiency and requires additional research.

Key words: iodine deficiency, goiter, iodine, iodized salt, thyroid Iron, analysis, thyroid hormones.

Около 2 млрд. жителей Земли живут в регионах с йодным дефицитом, который может снижать интеллектуальный и профессиональный уровень народонаселения. В этих регионах у людей развивается эндемический зоб.

Эти заболевания являются приспособительной реакцией щитовидной железы на дефицит йода. На ранних этапах это не причиняет сильных беспокойств пациенту, не снижает качество его жизни, но в дальнейшем может привести к тяжелым последствиям. Узловые образования с возрастом имеют тенденцию приобретать функциональную автономию, которая тоже может требовать более радикальных методов лечения.

Это уже существенным образом будет сказываться и на трудоспособности, и на качестве жизни, и даже на продолжительности жизни пациента [1].

Спектр йододефицитных заболеваний достаточно широк. Страдают от йододефицита как взрослые, так и дети. Важно отметить, что даже лёгкий йододефицит на этапе внутриутробного развития и в первые годы жизни приводит к клиническим нарушениям развития центральной нервной системы, которые в последующем могут проявляться снижением памяти, внимания, логичности мышления. Самым тяжёлым проявлением йододефицита во внутриутробном и раннем детском возрасте является кретинизм [2]. Ученые и врачи связывают патогенный процесс с нехваткой йода в среде обитания человека.

Проблема дефицита йода по-прежнему остается нерешенной на территории постсоветского пространства (медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) в Абхазии составила 29,1 мкг/л, в Казахстане почти у 30% обследованных показатели мКЙМ оказались ниже нормативных значений), хотя некоторые страны достигли определенных успехов в борьбе с йодным дефицитом (мКЙМ в Беларуси – 191 мкг/л, Украине – 169 мкг/л) [3].

Для Кыргызстана эта проблема йододефицита является чрезвычайно актуальной. Все население нашей республики проживает в условиях природного дефицита йода. Результаты исследований, проведенных за последние 15 лет в большинстве областей Кыргызстана, свидетельствовали о наличии среднетяжелой зобной эндемии. Ни в одной из обследованных областей йодная обеспеченность населения не соответствовала нормальному уровню [4].

Избыток тиреоидных гормонов вызывает сердцебиение, увеличение давления, повышение температуры тела (36,9-37,5С), ухудшение памяти, общей слабости и др.

Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к снижению обмена веществ, увеличению массы тела, низкой температуре тела (35,6-36,3С), общей слабости и др.

Недостаток йода приводит к увеличению массы ткани щитовидной железы за счет разрастания соединительной ткани, однако этот процесс не сопровождается увеличением секреции тиреоидных гормонов.

Болезнь не приводит к серьезным нарушениям функций организма, хотя увеличенная в размерах щитовидная железа создает определенные неудобства [5].

Чтобы эффективно скорректировать недостаток йода в окружающей среде, соль йодируют. Общее йодирование соли является относительно недорогим методом решения этой серьезной проблемы йододефицита в нашей стране. Качество, безопасность, содержание свободного йода в пищевой соли, методы йодирования и контроля за содержанием свободного йода должны соответствовать государственным стандартам Кыргызской Республики [6].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ состояния йододефицита среди студентов КГМА и КРСУ, выявить среди студентов лиц с предрасположенностью к нарушениям щитовидной железы.

Определение количественного содержания йода в йодированной соли различных сортов, используемых студентами, на территории г. Бишкек в новых пачках и через месяц после открытия упаковки и нахождения продукта в открытом состоянии.

Материалы и методы

Материалом служили семь видов соли, реализуемых на территории Бишкека: образец 1 экстра “Полесье”, Республика Беларусь, г. Мозырь, образец 2 соль “Карат” Кыргызская Республика, образец 3. соль “Усольская”, Россия г.Оренбург, образец 4 соль “Картуз” Республика Кыргызстан, образец 5 соль “Аралтуз” Республика Казахстан, образец 6 соль “Береке”. Республика Кыргызстан, образец 7 соль “Гжелька” Республика Кыргызстан.

Также, проанализированы анкеты, разработанные и заполненные студентами 1 курса, а также данные измерений температуры в течение 5 дней. Расчеты велись стандартными статистическими методами.

Результаты и обсуждение. Количественный анализ 7 видов соли представлен в таблице 1. Он показал, что в разных пачках соли обнаружено разное содержание йода. Максимальное содержание йода наблюдалось в пачке соли «Полесье» (количество йода в мг/кг соли:8,4), «Карат» (6,3), «Усольская» (5,2), меньше ее содержание в пачках «Аралтуз» (3,171), «Береке» (2,114) и минимальное – в соли «Гжелька» (1,057).

Таблица 1

Результаты количественного анализа йода в поваренной соли

Таблица Анализов						
Название соли	Показатель шкалы	МГ/Г	МГ/КГ	Спустя месяц	МГ/Г	МГ/КГ
Полесье	0,8	0,008	8,4	0,4	0,0042	4,2
Карат	0,6	0,0063	6 342	0,6	0,0063	6 342
Усольская	0,5	0,0053	5,3	0,25	0,021	2 642
Картуз	0,35	0,0037	3,7	0,1	0,001	1 057
Аралтуз	0,3	0,0032	3 171	0,2	0,021	2 114
Береке	0,2	0,0021	2 114	0,1	0,001	1 057
Гжелька	0,1	0,001	1 056	0,1	0,001	1 057

При исследовании, проведенном через месяц все пачки соли содержали йод в два и более раз меньше. Содержание йода в соли «Полесье» (количество йода в мг/кг соли: 4,2, а было 8,4) в два раза уменьшилось, в соли «Карат» (6,342 в мг/кг соли, а было столько же 6,342),

Соль « Усольская» (2,642 мг/кг, а было 5,3), «Картуз» (1,057, а было 3,7), «Аралтуз» (2,114, а было 3,171), «Береке» (1,057, а было 2,114) содержали йод , почти в два раза меньше, чем за месяц до хранения. Соль «Гжелька» (1,057 и 1,056 мг/кг), в которой было минимальное количество йода, не изменила состав.

Анализ результатов анкетирования представлен в табл. 2. Были опрошены 103 студента КРСУ и 100 студентов КГМА, среди опрошенных в обеих группах 30% мужского и 70% женского пола.

Среди студентов КРСУ: 60,2% жаловались на сонливость, 41,7% отмечали общую слабость. На повышенную нервную возбудимость казали 27,2%, а 69,9% отрицали это, 2,9% не замечали этого. Некоторые замечали дрожь в теле (11,7%) и чувство «кома» в горле (23,3%). От 69,9 \ до 85,4% респондентов отрицают такие признаки недомогания. При измерении температуры (данные анкет) по утрам некоторые наблюдали повышение температуры (6,8% ответили часто, 48,5% - редко, у 38,8% никогда не наблюдалось, 5,9% затруднялись ответить на этот вопрос).

На резкие скачки веса указали 13,9%, у 84,2 % вес не менялся, 1,9 % не ответили. А 48,5% человек указали на резкие смены настроения (плаксивость/нервозность), ощущение тревожности (сердцебиение) испытывают 26,7%, 3% иногда испытывают подобные реакции.

Среди студентов КГМА: 60% студентов беспокоит сонливость, 41% - слабость. От 36 до 58% студентов здоровы и не жалуются, некоторые студенты отмечают дрожь в теле (12%), чувство «кома» в горле отмечают 22%. Повышенная нервная возбудимость наблюдается у 26% и 50% жалуются на резкие смены настроения (плаксивость/нервозность), в вечернее время ощущение тревожности/сердцебиения отмечают 28%. На вопрос как часто ваша температура по утрам выше нормы (норма 36.5), 49% ответили, что редко, 7% часто, 38% ответили, что никогда не повышалась и 6% не измеряли. Резкие скачки веса наблюдаются у 16%, у 84% этого нет.

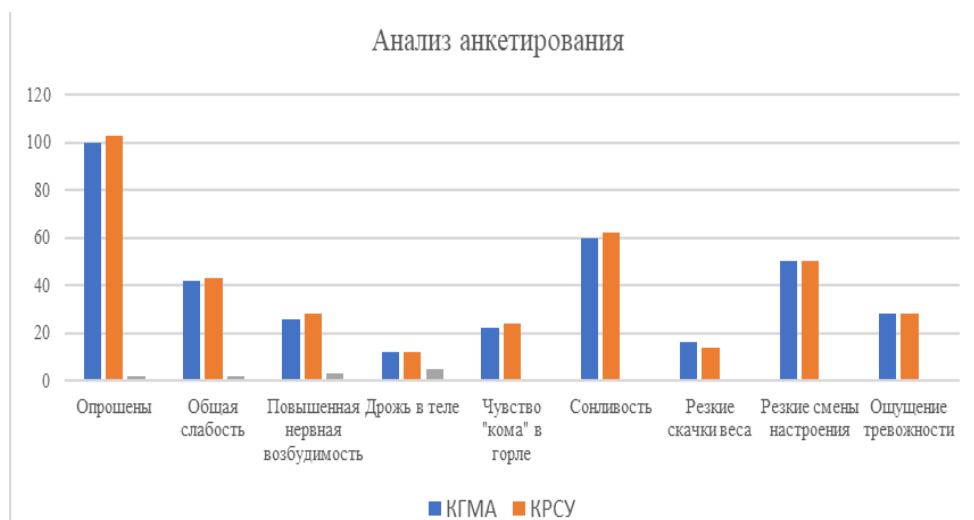


Таблица 2

Анализ результатов анкетирования

	КГМА	КPCY
опрошено	100	103
муж.пол , жен.пол	30% - м, 70% - ж	30% - м, 70% - ж
сонливость	60%	60,2%
слабость	41%	41,7%
здоровы	от 36% до 58%	от 69,9% до 85,4%
дрожь в теле	12%	11,7%
чувство "кома" в горле	22%	23,3%
повышенная нервная возбудимость	26%	27,2%
резкие смены настроения	50%	48,5%
ощущение тревожности / сердцебиения	28%	26,7%
температура по утрам выше нормы (редко)	49%	48,5%
часто	7%	6,8%
никогда не повышалась	38%	38,8%
не измеряли	6%	5,9%
резкие скачки веса	16%	13,9%
этого нет (вес не менялся)	84%	84,2%
Измерение утренней температуры		
вовлечены студентов	60	50
в пределах нормы	80%	14%
ниже нормы	13,4%	54%
выше нормы	6,6%	32%

Второе исследование было связано с измерением утренней температуры в покое (рано утром, не вставая с постели) у 50 студентов в течение 5 дней.

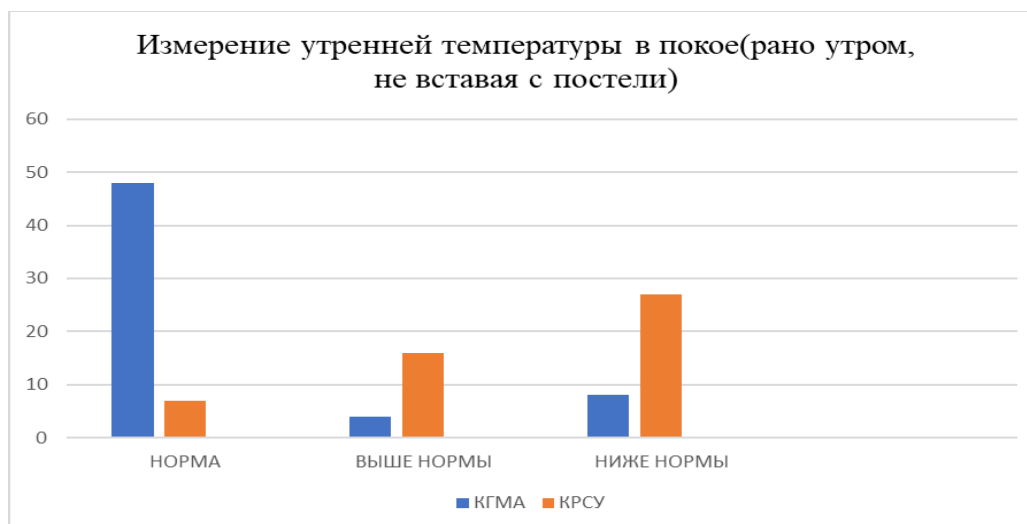
Результаты данных студентов КPCY

У 14% студентов температура держится в пределах нормы, у 32 % температура повышенная, у оставшихся 54% температура понижена. Далее, анализ данных дал

возможность выяснить, что у 22% опрошенных наблюдается резкое колебание температуры, у оставшихся 78 % стабильно.

Результаты данных студентов КГМА

У 80% температура была в пределах нормы «36,0-36,6» (48 человек), у 13,4% температура регистрировалась ниже нормы «35,5-35,9» (8 человек), у 6,6% респондентов температура была выше нормы «36,7-36,9» (4 человека).



Заключение

1. Среди студентов 1 курса КРСУ и КГМА, приехавших из разных регионов страны и сопредельных государств, наблюдается проблема йододефицита и требует дополнительных исследований;
2. Количественное определение йода в поваренной соли показало, что соль от различных производителей содержит разное количество микроэлемента йода, который при неправильном хранении с течением времени улетучивается;
3. Необходимо провести комплекс мероприятий по санитарно- просветительной работе среди студентов, школьников и жителей различных регионов республики о необходимости йодопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Платонова Н. М. Метаболизм йода и центрофилактика йододефицитных заболеваний у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(3):66-75.
2. Михалева О.Г, Бардымова Т.П., Березина М.В. Профилактика йододефицитных состояний. 2013г.
3. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019;15(2):73-82. <https://doi.org/10.14341/ket10353>

4. Сманова Дж.К. Научное обоснование оптимизации фармакотерапии эндемического зоба путем совершенствования методов применения препарата йода. 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук Бишкек. 2018г.
5. Орозбаева Ж.М., Абдыкаарова Б.Г. Распространение эндемического зоба у жителей г. Жалал-Абад за 2012-2015годы и его профилактика. Медициналык илимдер. Вестник ЖАГУ 2015-2.
6. ЗАКОН КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ. О профилактике йододефицитных заболеваний. (В редакции Закона КР от 25 июля 2005 года №113). г.Бишкек от 18 февраля 2000 года N 40).

УДК 57.033

Афанасьева П.С.

**НУТРИГЕНОМИКА: КАК ЕДА ВЛИЯЕТ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НАШИХ
ГЕНОВ**

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор кафедры биологии Г. Ф.
Корытина

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В обзоре статьи проведен анализ публикаций о молодом разделе современной генетики – нутригеномики, изучающей взаимодействие ДНК человека и факторов окружающей среды. Данный раздел объединяет в себе исследования множества отраслей, начиная от биологии и заканчивая социальными науками. Нутригеномика исследует не только геном человека, но и компоненты пищи, влияющие на активность генов.

Ключевые слова: нутригеномика, геном, генетика, ДНК, генетические особенности.

Afanaseva P.S.

NUTRIGENOMICS: HOW FOOD AFFECTS THE FUNCTIONING OF OUR GENES

Bashkir State Medical University, Ufa

The review analyzes publications about the young section of modern genetics – nutrigenomics, which studies the interaction of human DNA and environmental factors. This section combines the research of many branches, ranging from biology to social sciences. Nutrigenomics studies not only the human genome, but also the components of food that affect the activity of genes.

Key words: nutrigenomics, genome, genetics, DNA, genetic features.

Все больше в мире людей, страдающих от таких хронических неинфекционных болезней, как диабет, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые заболевания. Предотвратить их осложнения может нутригеномика — новое направление в науке, изучающее, как пища влияет на экспрессию генов. Статья раскроет молекулярные механизмы воздействия пищи на гены, расскажет о преимуществах и недостатках нутригеномики и опишет перспективы диетологии в будущем. Нутрициологи в сотрудничестве с генетиками на основе генетического тестирования смогут составлять индивидуальные протоколы питания для сохранения здоровья и предотвращения болезней.

Цель работы

Провести анализ публикаций влияния еды на функционирование наших генов, исследовать механизм работы экспрессии генов с целью обобщения результатов, выяснить возможность применения генетического теста в медицине и оценить перспективы данного метода при лечении заболеваний, связанных с расстройством пищеварения.

Материалы и методы исследования

При проведении исследования использовались подобранные в соответствии с его целью научные публикации в материалах открытой печати, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

Результаты

Нутригеномика — это изучение того, как взаимодействуют гены и питание. Варианты последовательности генов могут предсказывать, как наш организм отреагирует на определенные питательные вещества. Практически все процессы, происходящие внутри человека, регулируются генетической информацией, закодированной в молекулах ДНК. Участок ДНК, который кодирует какой-либо один признак (или чаще всего белок, обладающий определенной функцией), называется геном.

Все клетки нашего организма несут один и тот же генетический материал, хотя при этом отличаются друг от друга по функциям. Все дело в экспрессии генов — процессе, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок.

Главное место, с которого все начинается — это транскрипция. Ее инициация зависит как от наличия необходимых белков (транскрипционные факторы, ферменты и пр.), так и от доступности (средства) ДНК для этих белков (т.е. от эпигенетических модификаций). Компоненты пищи способны влиять на оба процесса. Активность каждого гена можно как подавлять, так и активировать, в зависимости от набора специальных сигнализаторов, которые навешиваются либо на сам ген, окружающие его участки генома или на белки гистоны, на которые намотана ДНК. Сигнализаторами являются метильные или ацетильные группы.

Каждый из генов нашего организма отвечает за создание определенного продукта, но выработка этого продукта из расчета на один ген — различна. Некоторые из них вырабатывают много того, что должны, другие — недостаточно. И как раз это и определяет степень активности гена.

Механизм, посредством которого пища изменяет экспрессию генов, иллюстрирует следующая схема: «компонент пищи → рецептор → сигнальный путь → транскрипционный фактор → включение генов». Структура веществ распознается рецепторами, поэтому даже схожие по строению компоненты пищи воздействуют на организм по-разному (например, насыщенные и ненасыщенные жиры). Или молоко, содержащее дисахарид лактозу, для переваривания которого необходим определенный фермент — лактаза. Генетическая информация, зашифрованная в ДНК, в процессе транскрипции переносится на РНК, служащую, в

свою очередь, матрицей для синтеза фермента, расщепляющего дисахарид. Это цепочка с обратной связью: инициация синтеза белка зависит от наличия веществ, необходимых для формирования фермента. Кодирующий его ген обычно активен у новорожденных и после отлучения от груди его экспрессия ослабевает, и уровень лактазы снижается, что ведет к нарушениям в работе пищеварительного тракта и развитию непереносимости лактозы. Таким образом, углеводы увеличивают экспрессии транспортеров, участвующих в их метаболизме, что приводит к лучшему использованию этих питательных веществ. Кроме того, глюкоза модулирует активность гена, отвечающего за выработку инсулина. Точно так холестерин и другие стероиды вызывают экспрессию многочисленных генов, участвующих в окислении жирных кислот. Витамины А и D связываются с ядерными факторами транскрипции, которые, в свою очередь, регулируют активность многих участков ДНК.

Наконец, минералы, особенно микроэлементы, модулируют экспрессию отдельных генов, участвующих в их утилизации и метаболизме. Также влияние активности того или иного гена отвечает за предрасположенность людей к избеганию горького вкуса. Они чаще других добавляют сахар в чай или кофе для маскировки горечи. Наблюдаются и другие генетически обусловленные особенности — замедленное чувство насыщения или склонность к частым перекусам. Функционирование генов влияет на характер питания человека и, соответственно, на его здоровье и вес. Поэтому важно помнить, что каждый участок ДНК отвечает за тот или иной белок, синтезируемый для расщепления компонентов пищи до более простых веществ (аминокислот, моносахаров, жирных кислот), которые далее транспортируются в клетки и связываются с рецепторами. Сигнал от рецептора распространяется по клетке, доходит до ядра, и экспрессия генов изменяется. Длительные изменения в ходе этого процесса сказываются на здоровье и продолжительности жизни. Поэтому для правильного обмена веществ необходимо выяснить генетические особенности, которые определяют метаболизм, чтобы в дальнейшем скорректировать диету, необходимую для предотвращения многих заболеваний. Такую возможность может предоставить нам генетический тест, который представляет собой соскоб слюны с внутренней стороны ротовой полости. В ходе исследований мазка выбранные гены дают понимание об ответной реакции организма на определённые виды продуктов, выявляют предрасположенность к худобе или полноте, а также позволяют вывести специальную диету для пациента.

Нутригеномика помогает определить набора продуктов в большей или меньшей степени способствующих оптимальному здоровью. Благодаря генетическому тесту можно предвидеть степень чувствительности человеческого тела к компонентам еды, которая с

каждым годом становится разнообразнее в связи с инновациями в пищевой промышленности.

На сегодняшний день известно более 250 генов и хромосомных участков, которые влияют на ожирение. Так, существует ген, который кодирует белок, связывающий жирные кислоты в тонком кишечнике. Он обеспечивает захват, внутриклеточный транспорт и метаболизм длинноцепочечных жирных кислот. Полиморфизм этого гена приводит к усилению транспорта триглицеридов в клетки тонкого кишечника, повышенному окислению жиров и устойчивости к инсулину. Кроме того, тест позволяет оценить эффективность и физических нагрузок разной интенсивности для снижения или набора веса. В некоторых случаях у человека может быть предрасположенность к дефициту определенных веществ даже при их достаточном получении с пищей. Это могут быть генетические нарушения метаболизма витамина С, фолиевой кислоты, железа и т. п. Генетический анализ и определение уровня данного витамина минерала в организме помогут точно узнать, какие вещества необходимы организму.

Но у теста имеются недостатки, потому что каждый организм индивидуален. Его особенность исходит из отличий в **ДНК**. Именно в этом главная проблема нутригеномики, ведь для каждого из нас важен определенный набор веществ, который позволит активизировать геномный потенциал, то есть дополнительно стимулировать неактивные гены. Поэтому важно проанализировать генетический код, который до конца не расшифрован, исходя из этих данных, подобрать микроэлементы, которые оптимизируют наш метаболизм. Генетические различия являются неповторимой биохимической индивидуальностью человека, определяющей его наследственную предрасположенность к различным заболеваниям и реакцию на различные компоненты продуктов.

Выводы

Ожидается, что вклад нутригеномики в медицину в ближайшем будущем будет достаточно значительным. Изучение такого согласованного процесса, как «пища—гены», и выявление нарушений в обмене веществ у человека позволит корректировать рацион питания и лечение на основе особенностей метаболизма и генетических предрасположенностей. Эта наука является проводником для установления связи наших генов с пищевыми особенностями, позволяет изучить, как влияет питание на метаболические процессы и гомеостаз. При должном развитии нутригеномики станет возможно решение многих глобальных проблем медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. V.S. Neeha, Priyamvadah Kinth. (2013). [Nutrigenomics research: a review](#). *J Food Sci Technol.* **50**, 415-428
2. M. Fenech. (2005). [The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis](#). *Mutagenesis.* **20**, 255-269;
3. Alejo Efeyan, William C. Comb, David M. Sabatini. (2015). [Nutrient-sensing mechanisms and pathways](#) *Nature.* **517**, 302-310;
4. Gordon A. Francis, Elisabeth Fayard, Frédéric Picard, Johan Auwerx. (2003). [Nuclear Receptors and the Control of Metabolism^{\[4\]}](#). *Annu. Rev. Physiol.* **65**, 261-311;
5. [Нутригеронтология: питание vs. старение](#).

Сведения об авторе статьи:

1. **Афанасьева Полина Сергеевна** - студентка первого курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», E-mail: afapolina27369@gmail.com

Ахуба Л.О., Каландия Т.З., Елистратова Ж.В., Алексян А.А., Сабекия Ж.Дж, Джикирба Р.Р.,
Добаджян Н.В., Джинджолия В.Г., Тванба М.Д., Гамгия Л.В., Шервашидзе Н.В., Шадания
Л.Р., Миквабия З.Я.

**НОРМАТИВЫ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
КРОВИ У МАКАК РЕЗУСОВ ИЗ СТАДА СУХУМСКОГО ПИТОМНИКА ИЭПit АНА**

Государственное научное учреждение «Институт экспериментальной патологии и терапии
Академии наук Абхазии», г. Сухум

В работе установлены нормативные интервалы гематологических и биохимических значений половозрелых макак резус, что важно для оценки индивидуальных показателей состояния здоровья отдельно содержащихся животных до их использования в биомедицинских исследованиях. Полученные референтные значения необходимы для корректной интерпретации лабораторных данных в моделях нечеловекообразных приматов.

Ключевые слова: биохимия, гематология, нормативы, macaca mulatta.

Akhuba L.O., Kalandia T.Z., Elistratova Zh.V., Aleksyan A.A., Sabekiya Zh.J., Jikirba R.R.,
Dobajyan N.V., Djindjolia V.G., Tvanba M.D., Gamgia L.V., Shervashidze N.V., Shadania L.R.,
Mikvabia Z.Ya.

**STANDARDS OF BIOCHEMICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF BLOOD
IN RHESUS MONKEYS FROM THE HERD OF THE SUKHUMI NURSERY IEPit ANA**

*State Scientific Institution "Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of
Sciences of Abkhazia", Sukhum*

Normative intervals of hematological and biochemical values of mature rhesus macaques have been established in the work, which is important for assessing individual indicators of the health status of separately kept animals before their use in biomedical research. The obtained reference values are necessary for the correct interpretation of laboratory data in non-human primate models.

Key words: biochemistry, hematology, standards, macaca mulatta.

Знание нормативов лабораторных показателей у приматов Сухумского питомника позволит адекватно планировать научные темы и вести экспериментальную деятельность с использованием обезьян в качестве экспериментальных животных. Подбор в экспериментальную группу здоровых животных позволит сократить как длительность течения исследования, так и повысит достоверность полученных результатов. Таким образом, установление нормативов у половозрелых самцов Macaca mulatta является актуальной проблемой для научно-исследовательского института.

Цель работы

Установить нормативы для некоторых лабораторных параметров крови половозрелых самцов макак резус.

Материалы и методы

Были обследованы приматы Macaca mulatta, самцы в возрасте от 9 до 20 лет. Данные образцов сывороток с гемолизом или хилезом были исключены. В итоговую выборку вошел

21 самец *Macaca mulatta*. В сыворотке определяли основные биохимические параметры на анализаторе StatFax4000 с использованием реактивов фирмы «Витал». Материалом для гематологического исследования служила цельная кровь, взятая в гепарин, анализ проводили на гематологическом анализаторе фирмы «Mindray» BC 3600. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Результаты

Данные обследования приматов представлены в таблице 1, 2. В табл. 1 представлены биохимические показатели, имеющие нормальное распределение. Вданном случае можно использовать норму, находящуюся в пределах доверительного интервала или межквартильного размаха. (ДИ / $Q_1 - Q_2$).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови *Macaca mulatta* (9-20 лет, самцы, n = 21)

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$
общий белок, г/л, $M \pm SD$	73 ± 8	70 – 77
альбумины, г/л, $M \pm SD$	$36,5 \pm 6,4$	33,6 – 39,5
глюкоза, ммоль/л, $M \pm SD$	$5,4 \pm 1,4$	4,7 – 6,1
общий холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$	$3,7 \pm 1,0$	3,2 – 4,1
триглицериды, ммоль/л, $M \pm SD$	$1,5 \pm 0,7$	1,2 – 1,8
мочевина, ммоль/л, $M \pm SD$	$5,3 \pm 1,7$	4,6 – 6,1
креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$	$93,2 \pm 21,5$	83,4 – 103,0
остаточный азот, ммоль/л, $M \pm SD$	$2,5 \pm 0,8$	2,1 – 2,8
АЛТ, МЕ/л, Me	32,1	20,6 – 58,7
АСТ, МЕ/л, Me	41,0	36,3 – 51,2
Альфа-амилаза, МЕ/л, $M \pm SD$	$1378,1 \pm 381,0$	1204,7 – 1551,6
билирубин, мкмоль/л, Me	6,4	5,3 – 10,6
билирубин прямой, мкмоль/л, Me	3,4	2,9 – 3,8
железо, мкмоль/л, $M \pm SD$	$23,8 \pm 8,3$	19,9 – 27,6
ожсс, мкмоль/л, $M \pm SD$	$78,5 \pm 19,2$	69,0 – 88,1

В таблице также представлены параметры, для которых не характерно нормальное распределение. При оценке этих показателей можно использовать два подхода: либо до верхней границы нормы, либо межквартильный размах.

В таблице 2 представлены диапазоны, предполагаемые как верхние и нижние границы нормативных гематологических показателей.

Таблица 2
 Гематологические показатели *Macaca mulatta* (9-20 лет, самцы, n = 21)

Показатели / возраст	Min -9 лет	Max- 20 лет
RBS ($10^{12}/\mu\text{l}$)	4,2	7,1
HGB (g/dl)	93	165
HCT (%)	29	51
MCV (fl)	66	82
MCH (pg)	20	28
MCHC (g/dl)	29	34
ESR (mm/h)	1	4
WBC ($10^9/\mu\text{l}$)	4,5	12,2
NEU(%) палочкоядерные	1	6
NEU ($10^3/\mu\text{l}$)	0,07	0,86
NEU(%) сегментоядерные	22	75
NEU ($10^3/\mu\text{l}$)	1,67	9,15
EOS (%)	1	6
EOS ($10^3/\mu\text{l}$)	0,06	0,7
BAS (%)	1	3
BAS ($10^3/\mu\text{l}$)	0,07	0,23
MON (%)	2	21
MON ($10^3/\mu\text{l}$)	0,09	2,06
LYM (%)	11	61
LYM ($10^3/\mu\text{l}$)	0,12	4,5
PLT ($10^9/\mu\text{l}$)	190	560
MPV(fl)	7,2	10,8

Заключение

В результате проведенных исследований были установлены нормативные гематологические и биохимические показатели у клинически здоровых макак-резусов. Полученные нами референтные значения позволят использовать последних как адекватную модель для воспроизведения и изучения различных патологических состояний человека, а также доклинических испытаний новых фармакологических препаратов, и повысят достоверность результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бон-Санг Ку, Донг-Хо Ли, Филонг Канг, Кан-Джин Чон «Референтные значения гематологических и биохимических показателей у молодых взрослых яванских макак (*Macaca fascicularis*) и макак-резусов (*Macaca mulatta*), находящимся под анестезией гидрохлоридом кетамина»// Исследование на лабораторных животных. 2019 г. №357.
2. Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии и патологии. Физиологические константы лабораторных животных. Изд. ИИиФ Уро РАН, Екатеринбург, 2021 г., с. 748-854.

Сведения об авторах статьи:

1. **Ахуба Лариса Отаровна** – к.б.н., доцент, зав.лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА, тел. +7(940)7000088, e-mail: lara_ahuba@mail.ru
2. **Каландия Теона Зурабовна** – к.б.н., доцент, зав.лаб. экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА, тел. +7(940)9258417, e-mail: lara_ahuba@mail.ru
3. **Елистратова Жанетта Владимировна** – старший научный сотрудник лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА
4. **Алексян Айгуш Айковна** – ст. лаборант лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА
5. **Сабекия Жанна Джумковна** – старший научный сотрудник лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА
6. **Джикирба Римма Ражденевна** - ст. лаборант лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА
7. **Добаджян Нвард Вардановна** - ст. лаборант лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА
8. **Джинджолия Валерий Гаррикович** - ст. лаборант лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА
9. **Тванба Мадина Дораевна** - ст. лаборант лаб. биохимических исследований крови ГНУ ИЭПИТ АНА
10. **Гамгия Лана Валерьевна** – ст. лаборант лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА
11. **Шервашидзе Нана Вальтеровна** - ст. лаборант лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА
12. **Шадания Лана Рудольфовна** - ст. лаборант лаб.экспериментальной гематологии ГНУ ИЭПИТ АНА
13. **Миквабия Зураб Ясонович** – д.м.н., профессор, директор ГНУ ИЭПИТ АНА

УДК 616.31

Бикметов К.А.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВЫХ ФАКТОРОВ НА рН СЛЮНЫ

Научный руководитель — к.б.н. доцент Измайлова С.М.

Кафедра биологии

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Анализ влияния различных пищевых факторов, содержащих сахарозу, на изменение рН слюны показал понижение рН слюны после употребления сладкой газированной воды и простых углеводов, а молочные продукты, напротив, незначительно повышали этот показатель. Но если в ротовой полости пища задерживается недолго, то изменение рН кратковременно.

Ключевые слова: питание; продукты питания; рН слюны; кариес.

Bikmetov K.A.

INFLUENCE OF NUTRITIONAL FACTORS ON SALIVA pH

Scientific Advisor - Ph.D. Associate Professor Izmailova S. M.

Department of Biology

Bashkir state medical University, Ufa

An analysis of the influence of various food factors containing sucrose on changes in saliva pH showed a decrease in saliva pH after drinking sweet carbonated water and simple carbohydrates, while dairy products, on the contrary, slightly increased this indicator. However, if food does not stay long in the oral cavity, then the change in pH is short-lived.

Key words: nutrition; food; saliva pH; caries.

Кислотно-щелочной баланс служит важным фактором сохранения гомеостаза в полости рта. На кислотно-щелочное равновесие влияет множество внешних и внутренних факторов: общее состояние организма, жевательная активность, речь, дыхание, микрофлора рта, гигиенические средства, пломбы, протезы и другое [2]. Водородным показателем кислотно-щелочного баланса является рН, который принимает значения от 1 (низший уровень кислотности) до 14 (высший уровень щелочности). Величина данного показателя влияет на многие биохимические факторы в ротовой полости, от которых зависит здоровье человека.

Слюна – это одна из шести биологических жидкостей нашего организма. Она играет важную роль в сохранении интеграции тканей полости рта, а именно в проглатывании и подготовки пищи к перевариванию, в способности общаться друг с другом [5].

Норма рН слюны находится в интервале от 6,8 до 7,5. Одной из наиболее выраженных в физиологических условиях причин изменения нормы кислотности может стать беспорядочный приём пищи. Неизменность среды в свою очередь является важным условием для поддержания здоровья полости рта и избежание кариозного разрушения зубов. У 90% населения мира (3,9 млрд человек) имеются заболевания полости рта (FDI World

Dental Federation, 2015). Согласно статистике ВОЗ, кариес имеется практически у 100% взрослого населения Земли и 60-90% у детей школьного возраста [6]. Низкий уровень pH может способствовать окислению эмали, из-за чего возникает кариес, если же уровень очень высокий – организм начинает заимствовать магний, натрий, кальций, калий, для восстановления необходимого баланса, у имеющих ресурсы, как правило, из костей скелета, способствуя его резорбции [4].

При высокой скорости слюноотделения, кислотность слюны может достигать высоких значений pH. Чем выше кислотность слюны, тем благоприятнее в ней среда для размножения бактерий. Выработка слюны значительно понижается вечером и ночью, из-за чего ротовая полость пересыхает и воздействие слюны на живущие в ней микроорганизмы уменьшается, что вызывает утром появление неприятного запаха изо рта.

Слюна способна регулировать сдвиги pH в ротовой полости за счёт своих буферных систем. К этим системам, которые участвуют в регуляции кислотно-основного равновесия, относят бикарбонатный (80%), фосфатный и белковый буферы.

В современном мире человеку, особенно в школьную, студенческую пору, крайне трудно найти время для полноценного обеда, мы зачастую прибегаем к перекусам. В качестве перекуса используются в основном кондитерские изделия, сладкие газированные напитки, шоколадные батончики, и молочные продукты и т.д.

Цель работы

Определить изменение pH слюны при употреблении шоколада, напитков, содержащего сахарозу, кисломолочных продуктов и воды.

Материалы и методы исследования

Проведено анкетирование и исследование pH слюны у 44 обучающихся. Респондентам были предложены вопросы касательно режима питания и профилактики кариеса. Исследование обучающихся включало измерение изменения pH слюны до, после и через 30 минут после употребления шоколадного батончика, газированного напитка, кисломолочного продукта и воды.

Обучающиеся были разделены на 4 группы. Группу 1 (контрольная) составили 25% обучающихся (N=11). Исследуемые первой группы предложили стакан воды вместо перекуса. Группа 2 – 25% обучающихся (N=11). Данной группе был предложен шоколадный батончик в качестве перекуса. Группа 3 – 25% обучающихся (N=11). Обучающиеся данной группы употребляли молочнокислый продукт. Группа 4 – 25% обучающихся (N=11). Данная группа употребляла сладкий газированный напиток в качестве перекуса. С помощью

универсальной индикаторной бумаги «Лаксма» и рН-метра «рН 827 lab» определяли рН слюны до употребления продуктов, после и через 30 минут.

Результаты и обсуждение исследования

Анализ анкетного опроса показал, что 50% обучающихся в качестве перекуса используют шоколадный батончик, 41% - фрукты, 4% предпочитают хлебобулочные изделия, сладкие газированные напитки, молочные продукты, а 5% не перекусывают. Также выяснили, что у обучающихся, которые в качестве перекуса предпочитают использовать шоколадный батончик, кариес на 10% возникает чаще, чем у тех, кто предпочитает фрукты. При этом, в результате исследования было установлено, что практически все обучающиеся следят за гигиеной полости рта.

Показатель рН слюны сразу после употребления продуктов во 2 и 4 группах уменьшился, а в 3 группе, наоборот, увеличился. В контрольной группе рН остался неизменным. Через 30 минут показатель рН пришёл в норму во всех группах, благодаря буферным системам слюны (рисунок. 1).

Таким образом, после употребления сладкой газированной воды и простых углеводов наблюдалось понижение рН слюны, а молочные продукты, напротив, незначительно повышали этот показатель, при употреблении воды изменений не наблюдались. Пища, содержащая, большое количество сахара понижала кислотность слюны, а молочные продукты сдвигали в щелочную сторону.

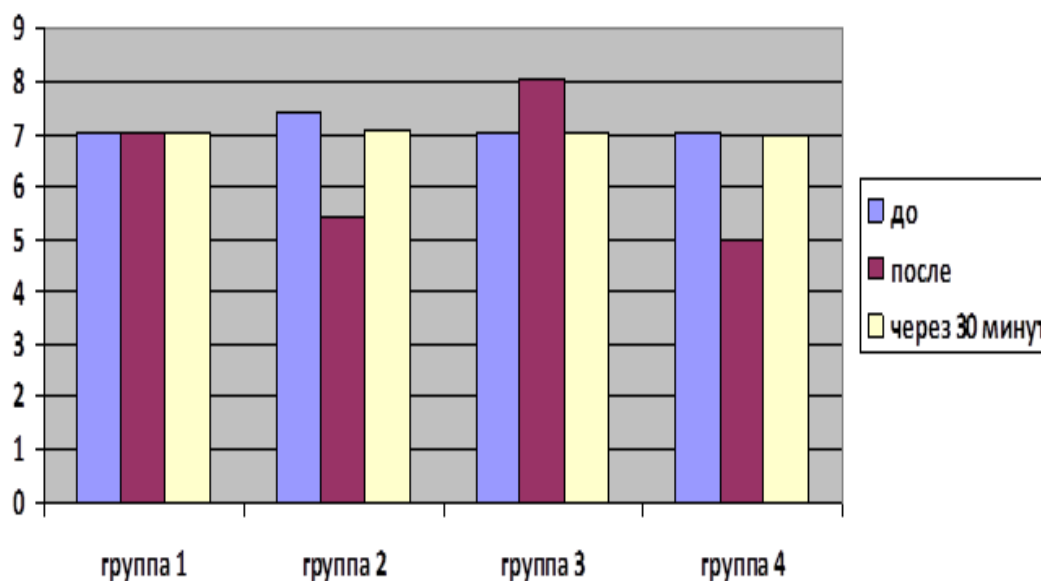


Рис. 1. Показатели рН среды слюны среди обследуемых групп.

Заключение

Слюна является главным фактором нивелирования сдвигов рН в ротовой полости в физиологических условиях. От пищи сильно зависит кислотно-щелочное равновесие в полости рта. Но если в ротовой полости пища задерживается недолго, то изменение рН кратковременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т.П., Медведев А.Е. Биологическая химия. Биохимия полости рта [Электронный ресурс]: учебник- М.; ГЭОСТАР – Медиа, 2016. - 560с.
2. Есиев Р.К., Закаева Р.Ш., Исаева С.Э. Влияние кислотности продуктов питания на рН слюны и полости рта // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 3 (часть 4) – с. 552-553.
3. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое обследование населения России. М. 2018.
4. Микаелян Н.П., Комаров О.С. Биохимия твердых тканей полости рта в норме и при патологии. Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – М.: Издательство – 2019 –71 С.
5. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии. Учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» //ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. – М.: Издательство ИКАР. – 2017 – 64 с.: илл.
6. Muxamedova Malika Sagdullayevna, Daminova Shakhnoza Badriddinovna, Makhsumova Sayyora Sanjarovna, Makhsumov Sharofiddin Minxojiyevich, Maxsumova Iroda Shavkatovna. Clinical Picture and Characteristics of the Course of Children's Caries // Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 2021. С. 6766-6771.

Сведения об авторе статьи:

1. **Бикметов Камиль Альбертович** – студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: kamil.bikmetov@mail.ru

УДК 612.6.05

Викторова Т.В., Казанцева С.Р.

ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА – ОСНОВА МЕДИЦИНЫ БУДУЩЕГО

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В статье рассматриваются основные направления развития медицины будущего – предиктивной медицины, или медицины 4P. Охарактеризованы современные методы генотипирования, базирующиеся на ПЦР и секвенировании. Представлены основные направления, по которым будет развиваться предиктивная, превентивная и персонализированная медицина, такие как своевременное выявление и коррекция моногенных наследственных заболеваний; определение индивидуального риска развития МФЗ на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров (или других биомаркеров); персонализированное лечение на основе анализа биомаркеров.

Ключевые слова: предиктивная медицина, моногенные заболевания, многофакторные заболевания, молекулярно-генетические маркеры, фармакогенетика.

Viktorova T.V., Kazantceva S.R.

PREDICTIVE MEDICINE IS THE BASIS OF FUTURE MEDICINE

Bashkir State Medical University, Ufa

The article discusses the main vectors of the development of medicine of the future - predictive medicine, or 4P medicine. Modern methods of genotyping based on PCR and sequencing are characterized. The main directions in which predictive, preventive and personalized medicine will develop are presented, such as timely detection and correction of monogenic hereditary diseases; determination of the individual risk of developing multifactorial diseases based on the identification of molecular genetic markers (or other biomarkers); personalization of treatment based on the analysis of biomarkers.

Key words: predictive medicine, monogenic diseases, multifactorial diseases, molecular genetic markers, pharmacogenetics.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила оригинальный взгляд на распределение разных факторов в здоровье человека: - лишь 10% приходится на медицинские технологии, 20% вклада в здоровье зависит от наследственности, генетики, еще 20% - от экологии и 50% вклада в здоровье включает образ жизни, включая вредные привычки, отношение к спорту и рациональному питанию и другие [8]. Очевидна огромная разница - 50% за счет собственного поведения и только 10% за счет всех инноваций классической медицины.

Из этого можно сделать вывод, что наше здравоохранение должно быть направлено не только на развитие новых технологий, но и на формирование ответственности каждого индивидуума за свое здоровье [1].

Цель работы

Охарактеризовать одно из основных направлений медицины будущего, или медицины 4Р, как медицины, базирующейся на современных молекулярно-генетических технологиях профилактики, диагностики и лечения.

Результаты и обсуждение

В настоящее время медицина нацелена на диагностику и лечение уже развившегося заболевания. Однако, сегодня совершенно очевидно, чтобы медицина имела превентивное направление, т. е. была направлена на заблаговременное предупреждение заболеваний [1, 3, 4]. В медицинской среде есть такое понятие – «Медицина «4Р», где «4Р» - происходит от первых букв основных направлений новой медицины: предсказание, профилактика, персонализация и партисипативность (участие пациента) [6, 7].

Первое направление – предсказание. Хорошо известно, что в настоящее время крайне важно вовремя предсказывать, прогнозировать возникновение патологического процесса. Для этого следует оценивать генетику, прослеживать различные состояния здоровья с использованием современного высокотехнологичного оборудования, хорошо понимать значимость факторов риска и факторов, предрасполагающих к развитию патологических состояний в каждом конкретном случае.

Второе направление - профилактическая медицина, которая включает определенные мероприятия, нацеленные на управляемые, т.е. предсказуемые факторы, которыми можно управлять и которые можно изменять. Известно, например, что курение вредит здоровью. И хотя все об этом знают, мало кто может отказаться от этой вредной привычки.

Третье направление - персонализированная медицина, предполагающая индивидуальный подход к каждому пациенту. Многие ученые и врачи с мировым именем – наши великие учителя - говорили, что нет самой болезни - есть конкретный человек со своим заболеванием. Персонализированный подход будет развиваться с помощью превентивной медицины. При этом будут использоваться различные высокотехнологичные подходы, в том числе искусственный интеллект, в результате чего для каждого пациента будет подобрано индивидуальное медицинское мероприятие.

Четвертое направление – личное участие пациента. По своей важности это направление является, скорее, первым, т.к. именно активное участие пациента в сохранении своего здоровья является ключевым моментом.

Таким образом, можно резюмировать, что Медицина 4Р – это предиктивная медицина, или «Медицина будущего», цель которой заключается в совершенствовании индивидуального подхода в профилактике, диагностике и лечении моногенных (орфанных) и

наиболее частых мультифакториальных заболеваний на основании результатов генетического тестирования [1,4,5].

Минздрав России 24 апреля 2018 г. утвердил Концепцию предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, направленной на развитие индивидуальных подходов к пациенту, в том числе до развития у него заболеваний [3].

Эта новая медицина, или Медицина будущего, будет использовать следующие основные подходы:

- анализ генетических особенностей (или биомаркеров) с целью выявления индивидуальной предрасположенности к развитию заболевания и минимизации рисков его развития;
- использование персонализированных подходов лечения заболеваний, в том числе персонализированное применение лекарственных препаратов, основанное на анализе генетических особенностей (или биомаркеров);
- применение биомаркеров для оценки эффективности лечения.

Современные методы генодиагностики (ПЦР и секвенирование) позволяют выявлять мутации, генетические полиморфизмы, которые формируют наследственную предрасположенность к развитию патологического процесса [5]. Рассмотрим кратко сущность этих подходов.

Методы, основанные на разновидностях ПЦР:

- SNP- single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм, например однонуклеотидные замены;
- STR (short tandem repeats) и VNTR (variability number of tandem repeats) – короткие и вариабельные тандемные повторы;
- CNVs (copy number variations) - значительные по протяженности участки дупликации или делеции фрагментов ДНК.

Методы секвенирования: включают

- выборочное (таргетное) – анализ небольшого интересующего участка генома;
- экзомное – определение последовательностей ДНК, несущих информацию о структуре определенного полипептида;

Основные направления, по которым будет развиваться предиктивная, превентивная и персонализированная медицина, включают своевременное выявление и коррекцию моногенно детерминированных наследственных заболеваний; определение индивидуального риска развития многофакторных заболеваний (МФЗ) на основе идентификации молекулярно-

генетических маркеров (или других биомаркеров); персонализированное лечение, в том числе химиотерапия, на основе анализа биомаркеров.

Рассмотрим кратко эти основные направления.

1. Выявление и коррекция моногенно детерминированных наследственных заболеваний

Диагностика моногенных наследственных заболеваний, таких как фенилкетонурия, муковисцидоз, адено-генитальный синдром, болезнь Вильсона-Коновалова, галактоземия, основана на выявлении наиболее распространенных для данной популяции мутаций в соответствующих генах [2].

Одним из самых распространенных тестов, основанных на геномном секвенировании, является неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), применяющийся для диагностики основных трисомий у плода (с-м Дауна, с-м Патау, с-м Эдвардса). Этот метод, который так и называется – ДОТ-анализ, можно проводить в самые ранние сроки беременности, начиная с 10-й недели. НИПТ-метод основан на выявлении и анализе фрагментов свободной ДНК плода, которые образуются при апоптозе клеток плода, проникают через плаценту и циркулируют в венозной крови матери. Важным преимуществом метода является то, что для исследования достаточно взять образец венозной крови матери, не создавая угрозы прерывания беременности. Фрагменты свободной ДНК плода анализируются с помощью высокотехнологичных методов секвенирования и последующей математической обработки результатов, в результате чего удается обнаружить избыток дозы генетического материала по определенной хромосоме у плода и выявить возможную трисомию. В настоящее время данный тест используется в качестве скрининга во многих странах мира.

2. Определение индивидуального риска развития МФЗ заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров (или других биомаркеров).

Каждый человек имеет определенную, строго индивидуализированную наследственную конституцию – специфический спектр мутаций и генетических полиморфизмов. В настоящее время хорошо известно, что многие МФЗ развиваются вследствие взаимодействия наследственной конституции (или предрасположенности) в совокупности и тесном взаимодействии с провоцирующими факторами внешней среды [1, 4, 5]. В этой связи выявление генетических маркеров, формирующих определенный генетический фон, а также изучение их роли в метаболических процессах в организме, приводит к более глубокому пониманию патогенетических механизмов развития многих заболеваний, и, прежде всего, заболеваний с выраженной наследственной предрасположенностью. Однако эта предрасположенность может реализоваться только при

наличии неблагоприятных внешних факторов, провоцирующих развитие заболевания, включая вредные привычки (курение и профессиональные вредности. Применение такого подхода позволяет своевременно предупредить развитие болезни в отличие от распространенной в настоящее время диагностики уже развернутой патологии [5, 6, 7]. Такой подход определяет новое направление современной медицины – молекулярную медицину.

Пионером молекулярной медицины в России можно по праву считать проф. Е.И.Шварца, многочисленные исследования которого по генетике болезни Паркинсона, атеросклероза, гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний и др., заложили научную основу для понимания роли генетических факторов в этиологии и патогенезе многих частых МФЗ. Изучение генома человека в отношении идентификации генов-кандидатов, или генов предрасположенности к заболеваниям (генетических маркеров) способствует развитию предиктивной медицины как инновационного направления, ставящего своей целью совершенствование дифференциального подхода в профилактике, диагностике и лечении МФЗ на основании результатов генетического тестирования [7, 8].

Современные методы генодиагностики (ПЦР и секвенирование) позволяют выявлять мутации и генетические полиморфизмы, которые в сочетании с неблагоприятными внешними факторами могут стать причиной формирования патологического процесса. Идентификация все новых генов-кандидатов МФЗ, конструкция на их основе генных сетей, существенно увеличивают возможности генетического тестирования наследственной предрасположенности и значение медико-генетического консультирования. Выявление генетических маркеров риска среди тестированных генов предрасположенности позволяет формировать группы лиц с высокой наследственной предрасположенностью развития конкретной патологии с целью своевременного проведения эффективных лечебно-профилактических мероприятий. Вышеизложенное предполагает, что установить индивидуальную генетическую предрасположенность к какому-либо заболеванию можно задолго до появления первых клинических симптомов, что позволяет если не предотвратить его развитие, то отодвинуть сроки манифестации.

Известны панели генетических тестов для многих наиболее частых МФЗ. Согласно данным мировой литературы, в настоящее время для клинической интерпретации доступны более 200 генов-кандидатов сердечно-сосудистого риска [6, 7, 8]. В качестве генов-кандидатов выступают гены биотрансформации ксенобиотиков, главного комплекса гистосовместимости различных рецепторов, системы цитокинов и некоторых сигнальных путей и многие другие.

3. Персонализированное лечение на основе анализа биомаркеров.

Изучение важной роли генетических факторов в определении тактики ведения пациентов с определенной патологией является основой фармакогенетики – науки, исследующей значение наследственности в индивидуальной реакции организма на лечение. Генетический полиморфизм может определять индивидуальный фармакологический ответ, в частности, отсутствие эффекта при применении лекарственного средства, резистентность к терапии, а также развитие неблагоприятной побочной реакции и осложнений [4, 5].

Из врачебной практики хорошо известно значительное индивидуальное разнообразие в ответ на проводимую терапию. Это связано с тем, что различные метаболические превращения определенного лекарства в организме обусловлены путями его биотрансформации, а также такими процессами, как скорость всасывания, характер распределения по органам, клеткам и даже органеллам, особенностями взаимодействия с рецепторами, скоростью метаболизма и выведения. Все ступени фармакокинетического процесса осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов, которые кодируются определенными генами. В геноме человека обнаружено более 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Важнейшими из них являются ферменты печени цитохромы семейства P450 - CYP450.

Гены цитохромов отличаются генетическим полиморфизмом, реализующимся в различии аминокислотных последовательностей ферментов, а, следовательно, в уровне метаболической активности ферментов. Это и обуславливает разнообразные реакции индивидов на, в общем-то, одинаковые лекарства. Варианты гена CYP2D6 определяют вариабельность ответа на лечение варфарином, который используется при лечении, например, тромбоэмболии. Так, например, в США более 20 млн человек получают варфарин, при этом примерно в 6% случаев развиваются неблагоприятные, порой опасные для жизни пациента осложнения в виде тяжелых кровотечений. В данном случае механизм действия варфарина основан на ингибировании действия эпоксидредуктазы, обеспечивающей использование витамина К в биосинтезе факторов свертываемости крови. Эпоксидредуктаза, в свою очередь, кодируется геном VKORC1, для которого тоже известен полиморфизм.

Для большинства изученных лекарств не обнаружено моногенной обусловленности их метаболизма. В том случае, когда возникают тяжелые осложнения от терапии обусловленные замедленным метаболизмом лекарственного препарата, предполагают, что побочные эффекты препарата имеют мультифакториальную природу, и выявление генов, предрасполагающих к таким реакциям, проводят с генотипирования [6, 7].

Как и другие разделы предиктивной медицины, фармакогенетика и фармакогеномика все еще находятся в начале своего развития. Однако, сегодня нет сомнения, что дальнейшая разработка высокотехнологичных методов генотипирования, применительно к возможностям клинических лабораторий, будет способствовать быстрому и широкому внедрению фармакогенетики и фармакогеномики в современное практическое здравоохранение.

Заключение

Оценка генетической предрасположенности на основе выявления генетических маркеров способствует развитию предиктивной медицины как одного из важных направлений Медицины будущего, или Медицины 4P, цель которой заключается в совершенствовании индивидуального подхода в профилактике, диагностике и лечении моногенных и наиболее частых многофакторных заболеваний на основании результатов генетического тестирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, В.С. Геномика и предиктивная медицина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021. №36(4). С. 14-28.
2. Наследственные болезни. Национальное руководство /под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 757 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»
4. Пузырев, В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. 2003. №2(12). С. 498-508.
5. Пузырев, В.П. Геномная медицина - настоящее и будущее. В кн.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике; под ред. В.П. Пузырева. Вып. 3. Новосибирск: Альфа Виста, 2003. С. 3-26.
6. Bank, M.A. Researches develop standards for reporting polygenic risk scores // The Scientist. 2021. URL: <https://www.the-scientist.com>
7. Wand, H., Lambert S.A., Tamburro C., Iacocca M.A., O'Sullivan J.W., Sillari C. et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies / H. Wand, S.A. Lambert, C. Tamburro et al. // Nature. 2021. №591(7849). P. 213-219.
8. Williams, S. Companies are building platforms based on blockchain technology to let individuals control and directly profit from their genomic ad medical inflammation // The Scientist. 2018. URL: <https://www.thescientist.com>.

Сведения об авторе статьи:

1. **Викторова Татьяна Викторовна** - д.м.н., профессор, зав. каф. биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г.Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: t_vict@mail.ru
2. **Казанцева Светлана Римовна** - аспирант 3-го года обучения, ассистент кафедры биологии БГМУ.

Горухчиева Ф.А.¹, Смыр С.Д.¹, Эрдман В.В.², Туктарова И.А.², Насибуллин Т.Р.²,
Трапш Х.З.¹, Амаба С.Т.¹, Данилко К.В.³, Матуа А.З.¹, Викторова Т.В.³

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ С ДОЛГОЛЕТИЕМ В АБХАЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

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

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

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

Впервые среди долгожителей Абхазии охарактеризованы полиморфные локусы генов PON1, CYP1A2, CAT и GSTP1, вовлеченных в метаболизм липидов. С долголетием оказались ассоциированы генотипы GSTP1*G/G, PON1*G/G и аллель GSTP1*G. Генотипы CAT*T/T, PON1*A/A и GSTP1*A/A, а также аллели CYP1A2*A и PON1*A встречаются реже среди долгожителей.

Ключевые слова: антиоксидантная система (АОС), перекисное окисление липидов, гены PON1, CYP1A2, CAT, GSTP1, этнические абхазы, долголетие.

Gorukhchieva F.A.¹, Smyr S.D.¹, Erdman V.V.², Tuktarov I.A.², Nasibullin T.R.², Trapsh
K.Z.¹, Amaba S.T.¹, Danilko K.V.³, Viktorova T.V.³, Matua A.Z.¹

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHIC LOCUS OF LIPID METABOLISM GENES WITH LONGEVITY IN THE ABKHAZIAN POPULATION

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

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, Ufa

³Bashkir State Medical University, Ufa

For the first time, polymorphic loci of the PON1, CYP1A2, CAT, and GSTP1 genes involved in lipid metabolism were characterized among the long-livers of Abkhazia. The GSTP1*G/G and PON1*G/G genotypes and the GSTP1*G allele were found to be associated with longevity. Genotypes CAT*T/T, PON1*A/A and GSTP1*A/A, as well as CYP1A2*A and PON1*A alleles, are less common among centenarians.

Keywords: antioxidant system (AOS), lipid peroxidation, PON1, CYP1A2, CAT, GSTP1 genes, ethnic Abkhazians, longevity.

Главным фактором, ограничивающим продолжительность жизни человека, являются множественные патологии сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Эффективность работы генов метаболизма липидов, вовлеченные в развитие заболеваний сердца и сосудов, может способствовать здоровому старению и долголетию. Абхазы относятся к этнической группе с высоким индексом долголетия. В связи с этим изучение молекулярно-генетических основ долголетия в данной этнической группе является актуальной задачей геронтологии.

Цель работы

Анализ ассоциаций полиморфных локусов генов метаболизма липидов с долголетием у этнических абхазов.

Материалы и методы

Общая выборка включала 264 человека и была разделена на группы лиц среднего (21-59 лет), пожилого (60-74 года), старческого (75-89 лет) возраста и долгожителей (90-107 лет). Все обследуемые были коренными жителями Абхазии, без признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Геномную ДНК получали путем фенольно-хлороформного экстрагирования из лимфоцитов периферической венозной крови. Идентификацию аллелей полиморфных ДНК-маркеров rs662**PONI*, \ rs1001179**CAT*, rs1695**GSTP1* и rs762551**CYP1A2* проводили методом ПЦР-РВ с использованием TaqMan-зондов в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя («ДНК-синтез», <http://www.oligos.ru/>). Статистическая обработка данных была проведена в программе Arlequin V.3.0 и SPSS V.21.0.

Результаты и обсуждение

Среди лиц пожилого возраста, в сравнении с контролем, наблюдается значительный рост частоты генотипа *CAT**Т/Т (20.31% против 4.04%, $P=0.001$). При достижении старческого возраста в три раза увеличивается частота генотипа *GSTP1**G/G, в сравнении с более младшими возрастами (32.14% в группе лиц старческого возраста и 32.56% у долгожителей против 10.1% среди лиц среднего возраста, $P=0.0009$ и $P=0.003$ соответственно). Также наблюдается рост частоты аллеля *GSTP1**G (53.49% у долгожителей против 32.83% среди лиц среднего возраста, $P=0.001$). Частоты генотипов и аллелей в группе долгожителей отличаются от всех других возрастных групп по полиморфным маркерам rs662**PONI* и rs762551**CYP1A2*. Мутантные аллели *CYP1A2**А и *PONI**А (и соответственно генотип *PONI**А/А) встречаются реже среди долгожителей ($P<0.01$). Для анализа наблюдения генотипов в определенном возрасте были построены логит-модели. Частота генотипа *CAT**Т/Т снижается после 60 лет ($OR=0.939$, $P=0.009$). На протяжении всего возрастного континуума снижается встречаемость генотипов *PONI**А/А ($OR=0.983$, $P=0.005$) и *GSTP1**А/А ($OR=0.985$, $P=0.01$) и возрастает вероятность встречаемости генотипов *PONI**G/G ($OR=1.033$, $P=0.007$) и *GSTP1**G/G ($OR=1.028$, $P=0.001$). Аллель *CAT**Т связан с низким уровнем активности фермента в эритроцитах, что увеличивает риск развития оксидативного стресса и формирование патологий, в том числе сердечно-сосудистых. Среди долгожителей наблюдается снижение частоты данного аллеля и, соответственно, повышение частоты аллеля *CAT**С, ассоциированного с нормальной активностью каталазы. Аллель *PONI**G ассоциирован с риском ССЗ, но оказался важен для достижения долголетия среди абхазов. Возможно, данный полиморфный маркер значим для долголетия абхазов как один из генетических факторов метаболизма токсичных веществ, так как аллель *PONI**G ассоциирован с повышенным уровнем активности фермента [3].

Полиморфный вариант *GSTP1**rs1695*G ассоциирован с риском развития сложнопосредуемых заболеваний, и повышение его частоты среди долгожителей Абхазии может быть обусловлено этноспецифическими особенностями метаболизма экзогенных агентов.

Выводы

Впервые в этнической группе абхазов были охарактеризованы полиморфные локусы генов *PON1*, *CYP1A2*, *CAT*, *GSTP1* в связи с долголетием. Полиморфные маркеры генов метаболизма липидов специфичны на разных стадиях онтогенеза и могут быть обусловлены этническими особенностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C. et al. Genetic variants associated with Lp lipoprotein level and coronary disease // *New Engl. J. Med.* 2009. V. 361. P. 2518–28
2. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C. et al. The Continuum of Aging and AgeRelated Diseases: Common Mechanisms but Different Rates // *Frontiers in Medicine*. 2018. V. 5. № 61. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061>
3. Mackness M., Mackness B. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles // *Gene*. – 2015. – Т. 567. – №. 1. – С.12-21.

Сведения об авторах статьи:

1. **Амаба Сима Тариеловна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: simaamaba@mail.ru
2. **Викторова Татьяна Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; e-mail: t_vict@mail.ru
3. **Горухчиева Фаина Афтондиловна** – старший лаборант лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: faina.goruhchieva@bk.ru
4. **Данилко Ксения Владимировна**, кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; e-mail: kse-danilko@yandex.ru.
5. **Матуа Алиса Зауровна** – к.б.н., доцент, заместитель директора по научным вопросам, зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: azmatua76@mail.ru
6. **Насибуллин Тимур Русланович** – к.м.н., старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН; e-mail: nasibullintr@yandex.ru
7. **Туктарова Ильсияр Авхатовна** – к.б.н., старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН; e-mail: iltuk@mail.ru
8. **Смыр Сабина Джамаловна** – старший лаборант лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: s.smyr97@mail.ru
9. **Трапш Хамида Зурабовна** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: trapsh_777@inbox.ru

10. Эрдман Вера Викторовна – к.б.н., старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН; e-mail: danivera@mail.ru

УДК 616-018.2-056.7

Зинатулина Ю.Р.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА МАРФАНА

Научный руководитель — к.б.н., доцент Измайлова С. М.

Кафедра биологии

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В работе представлен обзор сведений о генетическом моногенном заболевании - синдроме Марфана. Патология наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризуется поражением соединительной ткани в результате мутации в гене FBN1. К основным признакам заболевания относят нарушения в скелетной, глазной и сердечно-сосудистой системах. Описаны генетические маркеры этого заболевания и диагностические критерии.

Ключевые слова: синдром Марфана, наследственная патология соединительной ткани, критерии оценки, клинические проявления, диагностика.

Zinatulina Y.R.

HEREDITARY MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF MARFAN SYNDROME

Scientific supervisors — Candidate of Biological Sciences, associate professor Izmailova S. M.

Department of Biology

Bashkir State Medical University, Ufa

The paper presents an overview of information about a genetic monogenic disease - Marfan syndrome. This is an autosomal dominant lesion of connective tissue as a result of a mutation in the FBN1 gene. The main signs of the disease include disorders in the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The genetic markers of this disease and diagnostic criteria are described.

Key words: Marfan syndrome, hereditary pathology of connective tissue, evaluation criteria, clinical manifestations, diagnosis.

Синдром Марфана – заболевание соединительной ткани с широким спектром клинических проявлений: скелетные аномалии, сердечно-сосудистые патологии, эктопия хрусталика. Заболевание связано с мутациями в гене FBN1. Поэтому ведение таких больных требует комплексного подхода, включающего клиническую генетику, кардиологию, офтальмологию, хирургическое лечение и медико-генетическое консультирование семьи пациентов. Низкая встречаемость заболевания приводит к несвоевременно поставленному диагнозу, что становится причиной смерти пациента от расслоения или разрыва аорты

Цель работы

Ознакомление с этиологией данного заболевания, его клиническими проявлениями, диагностикой и прогнозом.

Материалы и методы

Обзор литературных источников.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости по разным источникам, в том числе генетиков НИИ биологии Южного Федерального Университета Ростова-на-Дону, 1:10000, в европейской популяции - 1:5000 [3]. В то же время, по данным кафедры биологии БАШГУ в Республике Башкортостан на учете в Медико-генетической консультации Республиканского перинатального центра состоят более 150 больных с клиническим диагнозом “синдром Марфана” из 120 семей [2]. Синдром Марфана (СМ) не имеет географической, расовой или половой избирательности [3].

Тем не менее, результаты исследований ростовских и башкирских учёных отмечают следующую зависимость: синдром Марфана практически в два раза чаще регистрируется у мужского пола по сравнению с женским.

Болезнь Марфана является наследственным заболеванием соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. В 1991 г. было установлено, что синдром Марфана возникает вследствие мутации в гене FBN1. В основе заболевания лежит нарушение синтеза одного из основных белков соединительной ткани — фибриллина, что приводит к нарушенному строению α -цепи коллагена I типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата [1].

Ген фибриллина-1 (FBN1) располагается на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q21. Считается, что в 75% случаев заболевание наследуется от кого-либо из родителей, а в остальных 25% случаев оно вызывается мутациями de novo [1]. К настоящему времени в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций гена FBN1 [1]. Среди них миссенс-мутации составляют 57%, мутации со сдвигом рамки считывания — 18%, мутации в сайтах сплайсинга — 16%, нонсенс мутации — 8% [1].

При классическом синдроме, когда имеет место мутация в домене EGF-like (epidermal growth factor) гена FBN1, нарушается связывание кальция с фибриллином, вследствие чего последний утрачивает устойчивость к протеазам [1].

В последние годы был выделен синдром Марфана 2-го типа, обусловленный мутацией гена рецептора 2 трансформирующего фактора роста- β (локализация гена 3p22). В клиническом статусе преобладают скелетные деформации, кардиоваскулярные расстройства, но отсутствует поражение глаз [1]. В ряде случаев синдром Марфана связан с мутациями в генах FBN2, FBN3 [1]. Поэтому для верификации диагноза целесообразно использовать не только клинические, но и молекулярно-генетические методы.

Основной сложностью при изучении СМ является клинический полиморфизм заболевания, наличие схожих по фенотипу заболеваний, большой размеров генов, ответственных за развитие СМ и отсутствие мажорных мутаций [2].

В 1996 г. выпущены Гентские критерии для СМ, в которых описывался порядок постановки диагноза с выделением больших и малых диагностических критериев. Через 14 лет они были перевыпущены и впервые мутации в гене FBN1 названы одним из диагностических критериев [4].

Диагноз синдрома Марфана ставится на основании комплекса так называемых больших и малых диагностических критериев, которые основываются главным образом на данных клинического обследования разных органов и систем, а также семейном анамнезе [3] (табл.1).

Таблица 1

Диагностические критерии синдрома Марфана

Система	Большие критерии	Малые критерии
Скелет	Не менее 4-х признаков из: килевидная деформация грудной клетки воронкообразная деформация грудной клетки отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему <0,86 или размах рук >1,05 сколиоз (>20%) ограничение разгибания в локтевом суставе (<170°) плоскостопие протрузия вертлужной впадины	Два главных признака или один главный и два из: воронкообразная деформация грудной клетки гиперподвижность суставов высокое небо и неровно растущие зубы характерное лицо
Сердечно-сосудистая	дилатация корня аорты расслоение восходящей аорты	пролапс митрального клапана дилатация легочной артерии после 40 лет кальцификация митрального клапана после 40 лет дилатация или расслоение иных участков аорты
Легочная	нет	спонтанный пневмоторакс, апикальные пузыри
Органы зрения	вывих (эктопия) хрусталика	уплощение роговицы увеличение аксиального размера глазного яблока (причина миопии) гипоплазия радужки или цилиарной мышцы (причина сужения зрачка)
Генетические признаки	наличие независимых критериев у родителей, детей или сибсов мутации в гене фибриллина 1 наследование маркерного гаплотипа ДНК, сцепленного с синдромом Марфана в семье	нет

Таблица 2

Балльная оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани

Признак	Балл
Симптом запястья И большого пальца	3
Симптом запястья ИЛИ большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное отношение верхнего сегмента тела к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту (>1.05) И нетяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколумбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (3 из 5): долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия более 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

Под системной вовлеченностью соединительной ткани понимают балльную оценку признаков и симптомов, характеризующих особенности разных систем [5].

Диагностика

Итак, при наличии положительного семейного анамнеза наличия мутации в гене FBN1 диагноз синдром Марфана может быть поставлен в случае выявления дилатации аорты в сочетании с эктопией хрусталика или признаками системного вовлечения соединительной ткани на 7 и более баллов [5].

Выводы

Современные подходы к диагностике этого заболевания, оценке риска внезапной смерти у таких пациентов и выбору тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Однако следует признать, что система генетического обследования и консультирования таких больных в России развита недостаточно. Основной причиной ранней смертности при СМ является расслоение или разрыв аорты. Адекватная терапия и своевременные хирургические вмешательства обеспечивают среднюю продолжительность жизни у пациентов с СМ. Профилактических

мероприятий не разработано. Превентивные меры включают: медико-генетическое консультирование при имеющихся в роду близких родственников с болезнью Марфана и пренатальную диагностику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тер-Галстян А.А. и соавт. Болезнь Марфана. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 2008, с.58.
2. Валиев Р.Р., Молекулярно-генетическое изучение синдрома Марфана: комплексный поиск мутаций в генах и разработка ДНК-диагностики, 2011.
3. Шкурат Т.П., Валькова Т.И., Александрова А.А., Машкина Е.В., Синдром Марфана. // Главный врач Юга России : научно-практический рецензируемый журнал / Ростов-на-Дону, 3(11), 2007,с.29.
4. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы; Санкт-петербургский государственный педиатрический медицинский университет/ Медицина: теория и практика. Том 3, №3, 2018.
5. Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л. Новые подходы к диагностике Синдрома Марфана// ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Россия, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России», Россия, 2012.
6. Румянцева В.А., Рогожина Ю.А., Букаева А.А., Базаров Д.В., Чарчян Э.Р., Заклязьминская Е.В. Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика синдрома Марфана в практике Федерального хирургического центра// Российский кардиологический журнал №10(138). -2016.

Матуа А.З., Трапш Х.З., Горухчиева Ф.А., Амаба С.А., Смыр С.Д., Конджария И.Г.
**НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДОЛГОЛЕТИЯ В
ПОПУЛЯЦИИ АБХАЗОВ**

*Государственное научное учреждение «Институт экспериментальной патологии и
терапии Академии наук Абхазии», г. Сухум*

Возрастные изменения в иммунной системе человека проявляются в течение всей его жизни. Вместе с тем иммунная система имеет значительный запас прочности, который создается в процессе формирования защитных сил организма с момента его рождения [2]. Установлено, что высокий окислительный стресс при сниженной антиоксидантной защите является патогенетическим звеном в развитии многих заболеваний [1,5]. При обследовании абхазов разных возрастных групп, у долгожителей была выявлена высокая микробицидная активность нейтрофильных гранулоцитов за счет кислородзависимых механизмов переваривания, при этом у них наблюдался средний или высокий уровень суммарной антиоксидантной защиты, что свидетельствует о хорошем антиоксидантном потенциале и является одним из важных факторов способствующих поддержанию их гомеостаза.

Ключевые слова: долгожители, микробицидная активность нейтрофилов, активные формы кислорода, окислительный стресс, антиоксидантная защита.

Matua A.Z., Trapsh K.Z., Gorukhchieva F.A., Amaba S.T., Smyr S.D., Kondjaria. I.G.
**SOME IMMUNOLOGICAL FACTORS OF LONGEVITY IN THE ABKHAZIAN
POPULATION**

*State scientific institution «Institute of experimental pathology and therapy of Academy of sciences
of Abkhazia», Sukhum*

Age-related changes in the human immune system manifest themselves throughout human life. At the same time, the immune system has a significant margin of safety, which is created in the formation process of the body's defenses from the moment of its birth [2]. It has been established that high oxidative stress with reduced antioxidant protection is a pathogenetic link in the development of many diseases [1,5]. When examining Abkhazians of different age groups, centenarians reveal a high microbicidal activity of neutrophilic granulocytes due to oxygen-dependent digestion mechanisms, while they have an average or high level of total antioxidant protection, which indicates a good antioxidant potential and is one of the important factors contributing to maintaining their homeostasis.

Key words: centenarians, microbicidal activity of neutrophils, reactive oxygen species (ROS), oxidative stress, antioxidant protection.

Абхазия - признанный регион долгожительства. Поиск механизмов и факторов, определяющих долголетие на различных уровнях - от популяционного до молекулярно-клеточного, остается актуальным по сей день.

Цель работы

Исследование кислородзависимой активности нейтрофильных гранулоцитов и общей антиоксидантной способности сыворотки крови абхазов трех возрастных групп.

Материалы и методы

Было обследовано 192 городских и сельских жителей, этнических абхазов, в возрасте от 60 до 113 лет, разделенных по классификации ВОЗ на три группы: пожилого (с 60 до 74,

n=75), старческого возраста (с 75 до 89, n=61) и долгожители (с 90 до 113, n=56). Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) определяли на проточном цитофлуориметре с применением реагентов (EXВЮ, Чехия). Для количественной оценки состояния общей антиоксидантной способности сыворотки крови был использован метод ИФА и наборы реагентов (Tas/Tac) Kit фирмы immundiagnostik (Германия). Взятие биоматериала и сбор анамнеза у пациентов осуществляли с выездом на дома к обследуемым, исследовательской группой ИЭПиТ АНА. Состояние относительного здоровья определяли по собранному анамнезу и состоянию пациента на момент обследования, в исследование были отобраны наиболее здоровые. Из хронических заболеваний чаще были выявлены гипертоническая болезнь (умеренная I-II степени), ИБС, заболевания опорно-двигательного аппарата и ХОБЛ.

Результаты и обсуждение

Для оценки бактерицидной активности НГ была исследована поглотительная и переваривающая, кислородзависимая активность НГ трех возрастных групп. Известно, что врожденный иммунитет подвержен меньшим возрастным изменениям, чем адаптивный [2]. Поглотительная фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов с возрастом может даже усиливаться. В то же время, внутриклеточная бактерицидность, являющаяся мерой эффективности фагоцитарной реакции, при старении, как правило, ослабевает. Из факторов бактерицидности с возрастом наиболее заметно страдают кислородный взрыв и свободно-радикальные процессы [3]. У обследуемых пациентов наблюдалась тенденция к возрастному снижению общего количества лейкоцитов периферической крови и нейтрофильных гранулоцитов. Фагоцитарная активность НГ, и поглотительная и переваривающая, была наиболее выражена в группе пожилых людей и долгожителей, при этом процент активно поглощающих и переваривающих за счет активных форм кислорода (АФК) нейтрофилов (% ФАН и ИС) был достоверно выше у долгожителей по отношению к группе старческого возраста. Высокий окислительный стресс при сниженной антиоксидантной защите является патогенетическим звеном в развитии многих заболеваний, таких как рак, диабет, сердечно-сосудистые, неврологические, легочные и различные профессиональные заболевания [1,4,5]. Особый интерес представляло исследование показателей общей антиоксидантной защиты. Наиболее выраженная антиоксидативная активность сыворотки крови наблюдалась у пожилых пациентов, и приблизительно на одинаковом уровне была у пациентов старческого возраста и долгожителей. При этом, самый высокий уровень антиоксидативной активности сыворотки был выявлен у одного из долгожителей (400 мкмоль/л).

Заключение

Среди обследуемых возрастных групп, у пожилых людей и долгожителей была выявлена наиболее высокая кислородзависимая микробицидная активность НГ, также у долгожителей наблюдался средний или высокий уровень суммарной антиоксидативной активности сыворотки крови, что свидетельствует о хорошем антиоксидантном потенциале и является одним из важных факторов способствующих поддержанию их гомеостаза. Специфические вышеописанные лабораторные показатели следует использовать и как прогностические для проведения своевременных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страхова Л.А., Блинова Т.В., Трошин В.В. и др. Оценка окислительного стресса как критерий риска развития заболевания у работающих разного возраста // Медицина труда и экологии человека.-2018.-№2.-С.61-65.
2. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимуса // Клиническая геронтология.-2003.-Том 9.- №3.-С.8-17.
3. Ginaldi L., De Martinis M., D'Ostilio A. et al. Immunological changes in the elderly. III. Innate immunity // Immunol. Res. -1999.-Vol. 20. - P. 113-126.
4. Kim J.Y., Kim O.Y., Paik J.K., et al. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men // Age (Dordr).– 2013. - Vol.35(4).– P. 1507.–1519.
5. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress // Oxidative Medicine and Cellular Longevity.– 2011.- 15 pages.

Сведения об авторах статьи:

1. **Матуа Алиса Зауровна** – к.б., доцент, заместитель директора по научным вопросам, зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ГНУ «НИИЭПит АНА»; e-mail: azmatua76@mail.ru
2. **Трапш Хамида Зурабовна** – младший научный сотрудник лаборатории Иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: trapsh_777@inbox.ru
3. **Горухчиева Фаина Афтондиловна** – старший лаборант лаборатории Иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: faina.goruhchieva@bk.ru
4. **Амаба Сима Тариеловна** – младший научный сотрудник лаборатории Иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: simaamaba@mail.ru
5. **Смыр Сабина Джамаловна** – старший лаборант лаборатории Иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: s.smyr97@mail.ru
6. **Конджария Ирина Георгиевна** – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории Иммунологии и вирусологии ГНУ «ИЭПит АНА»; e-mail: irinakonjaria@yandex.com

УДК 602.66

Смирнов В.А.

CRISPR-ТЕХНОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Научный руководитель – Корытина Г.Ф.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В обзоре проведен анализ публикаций о механизмах, преимуществах над другими способами и применении в медицине CRISPR-технологии, основанной на работе иммунной системы бактерий. Ввиду сложности медикаментозного и хирургического лечения таких генетических заболеваний, как муковисцидоз, гемофилия, лейкемия, CRISPR-технология может получить широкое применение, так как позволяет вырезать ошибки в генетическом коде, что приводит к излечению болезни.

Ключевые слова: CRISPR-технология, генная инженерия, геном, генетические заболевания, генетика

Smirnov V.A.

CRISPR-TECHNOLOGY: A PROMISING METHOD FOR THE TREATMENT OF GENETIC DISEASES

Scientific adviser – G.F. Korytina

Bashkir State Medical University, Ufa

The review analyzes publications on the mechanisms, advantages over the use and application in medicine of CRISPR technology based on the work of the bacterial immune system. Due to the complexity of medical and surgical treatment of such genetic diseases as cystic fibrosis, hemophilia, leukemia, CRISPR technology can be widely used, as it allows to cut out errors in the genetic code, which leads to a cure for the disease.

Key words: CRISPR-technology, genetic engineering, genome, genetic diseases, genetics.

Методы исправления генома животных и растений изучаются с начала XX века, когда впервые был использован метод механизма индуцированного мутагенеза. Если для бактерий методы прицельной модификации генов разработаны еще в середине XX века, то для многоклеточных животных, в частности, человека, механизмы редактирования появились лишь в конце того же века. Методы исправления генов постоянно совершенствуются, повышается точность воздействия на гены, что позволяет уменьшить влияние на неинтересующие участки. Заинтересованность генетиков в способах редактирования генома заключается в том, что они позволяют качественно лечить тяжелые генетические заболевания, которые плохо поддаются другим способам терапии: при должном развитии методов исправления генетических ошибок они смогут массово применяться в лечении онкологических больных, при лечении муковисцидоза, ВИЧ-инфекции, гемофилии и других. В последние годы наибольший интерес вызывает технология CRISPR, имеющая существенные преимущества над другими способами редактирования генома (TALEN, метод цинковых пальцев, направленный мутагенез).

Цель работы

Провести анализ публикаций о создании CRISPR-технологии, исследовать механизм работы с целью обобщения результатов имеющихся исследований; выявить преимущества и недостатки данного метода, выяснить возможность применения технологии в медицине и оценить перспективы данного метода при лечении генетических заболеваний/

Материалы и методы исследования

При проведении исследования использовались подобранные в соответствии с его целью научные публикации в материалах открытой печати, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

Результаты и обсуждение

Впервые об обнаружении коротких палиндромных повторяющихся последовательностей в *E. Coli*, разделенных неповторяющимися последовательностями (спейсерами), сообщил Ishino Y. (японский микробиолог) в 1987 году. Такие же участки были идентифицированы у археических бактерий рода *Haloarcula* и *Haloferax*, исследованием которых занимался Mojica F. (испанский микробиолог) в 1993 году. Дальнейшие исследования Mojica F. показали, что CRISPR-локусы обнаружены в 40% бактерий и 90% археев[11]. CRISPR-системы состоят из двух блоков – CRISPR-кассеты (блок палиндромных последовательностей), разделенных спейсерами и кластеры генов Cas, которые синтезируют белок, необходимый для работы CRISPR/Cas системы [13] (рис.1).

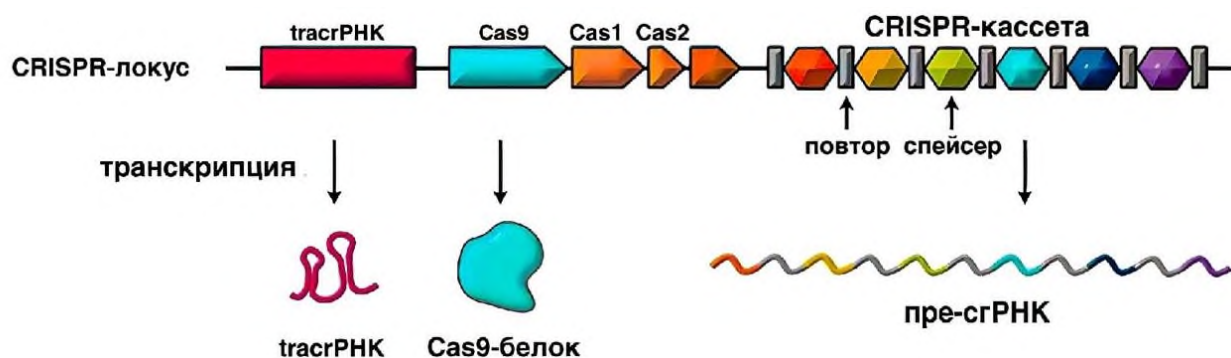


Рис. 1. Строение CRISPR-системы

По строению CRISPR- ассоциированных белков CRISPR-системы делятся на 2 класса: у 1-го класса чужеродный агент уничтожается мультибелковым комплексом, у 2-го класса – одним крупным белком. Эти классы делятся на 6 типов. Наибольший интерес в современной генетике вызывает 2-ой тип 2-го класса из-за своего более простого механизма работы по сравнению с системой 1-го класса [9] Белки Cas1 и Cas2, синтезированные на кластере генов Cas, разрезают вирусную ДНК, взаимодействуют с лидерной

последовательностью, после чего происходит инсерция чужеродного гена в CRISPR-кассету в виде спейсера, в итоге бактерия приобретает иммунитет к этому вирусу. Для обнаружения чужеродных агентов CRISPR-кассета должна экспрессироваться – происходит транскрипция с образованием длинной молекулы РНК – пре-crРНК. Далее, РНКаза и CRISPR-ассоциированные белки нарезают пре-crРНК на участки, состоящие из одного спейсера и окружающих его повторов – происходит образование crРНК [10]. В CRISPR-системах второго класса образование crРНК происходит при участии транскрибирующей-crРНК (tracrРНК). TracrРНК частично комплементарна с пре-crРНК и образует с ней дуплекс. Дуплекс расщепляется РНК-специфичной рибонуклеазой с образованием гибрида crРНК/tracrРНК, который является проводником для эндонуклеазы Cas9, расщепляющей инородную нуклеиновую кислоту. Образовавшийся гибрид crРНК/tracrРНК связывается с белком-эффектором, например, с Cas9, если говорить о системе 2-го класса. В результате образуется иммунная единица бактерий, называемой интерференционным функциональным модулем. РНК в составе модуля распознает наличие антигенов, а белок его разрушает (рис.2). Примечательно, что эта система не атакует спейсер, имеющий ту же последовательность, что и участок попавшей чужеродной нуклеиновой кислоты – для разрезания ДНК недостаточно полного совпадения РНК с мишенью. Помимо этого короткая последовательность нуклеотидов в мишени должна отличаться от той, которая находится непосредственно CRISPR-кассете. Эта последовательность называется мотивом, прилегающим к протоспейсеру (англ. PAM). Наличие PAM-участка служит своеобразным опознавательным сигналом чужеродной ДНК и позволяет избегать разрезания собственных спейсерных районов CRISPR-локуса [3,4,6].

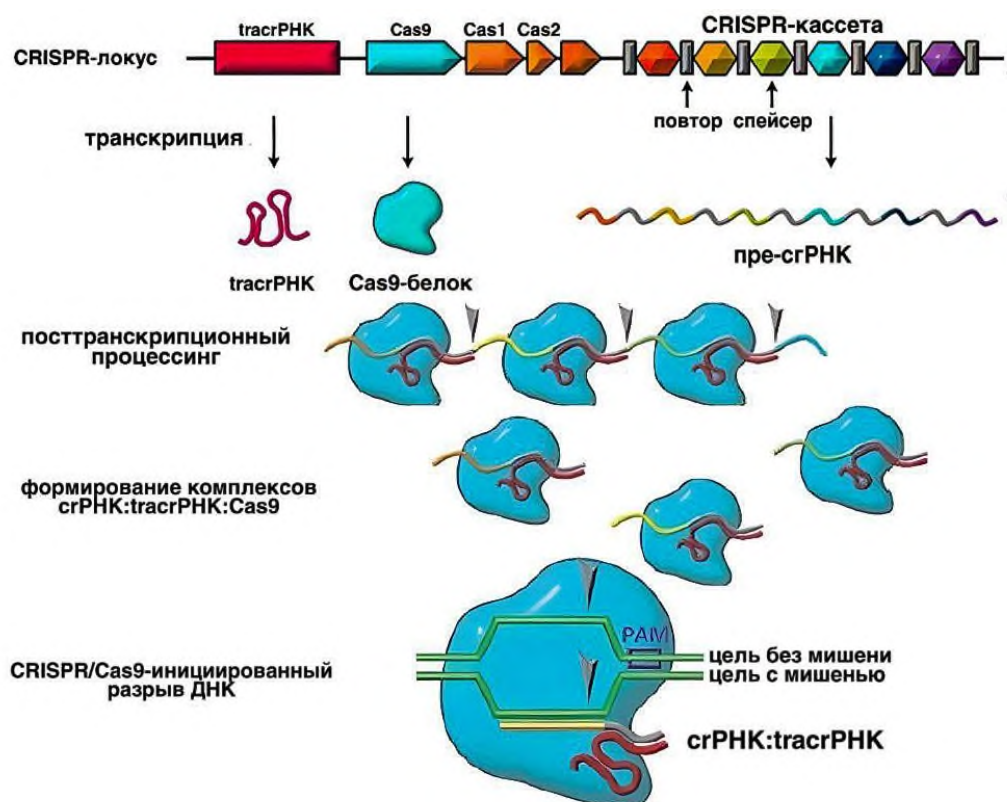


Рис. 2. Механизм работы CRISPR-системы.

Для исправления геномов растений и животных на векторах размещаются гены белков Cas9 и CRISPR-кассеты, спейсеры в которых идентичны нуклеотидным последовательностям гена, которые нужно отредактировать. Эта двухкомпонентная система транскрибируется в организме, требующем исправления гена. В результате транскрипции образуется длинная пре-sgRNA, которая разрезается на более короткие гидные-РНК (англ. single guide RNA) – объединенные в одну химерную молекулу трансактивирующая и крисперная РНК [16]. Так же как и sgRNA, sgRNA ищет комплементарный участок в геноме, а связанный с ним белок разрезает две цепи ДНК. После того, как гены вырезаны, происходит негомологичное соединение концов или гомологичная рекомбинация. При негомологичном соединении разорванные концы соединяются лигазой напрямую. Такой способ репарации часто приводит к потере нуклеотидов, транслокации, слиянию теломер и другим мутациям, что в конечном итоге может привести к инактивации гена. Гомологичная репарация работает точнее, не допуская образования мутаций. Кроме того, применение гомологичной репарации позволяет не только вырезать ген, но и вставить на его место другой [12]. Гомологичная репарация работает на основе второй цепи ДНК или введенной внутрь клетки ДНК-матрицы с необходимыми генами. Гомологичная рекомбинация работает медленно, поэтому в клетках чаще всего проходит негомологичная репарация, и для того, чтобы избежать мутаций, в 2019

году российскими учеными был предположен способ инактивации негомологичной репарации, при котором Cas13 разрушает РНК, по которым синтезируются белки Ku70 и Pol. В результате данной операции негомологичная репарация временно инактивируется, происходит гомологичная рекомбинация [14,15]. (рис.3) За развитие CRISPR-технологии, одного из самых востребованных методов генетической инженерии, Эммануэль Шарпантье и Дженнифер Дудна в 2020 получили нобелевскую премию по химии.

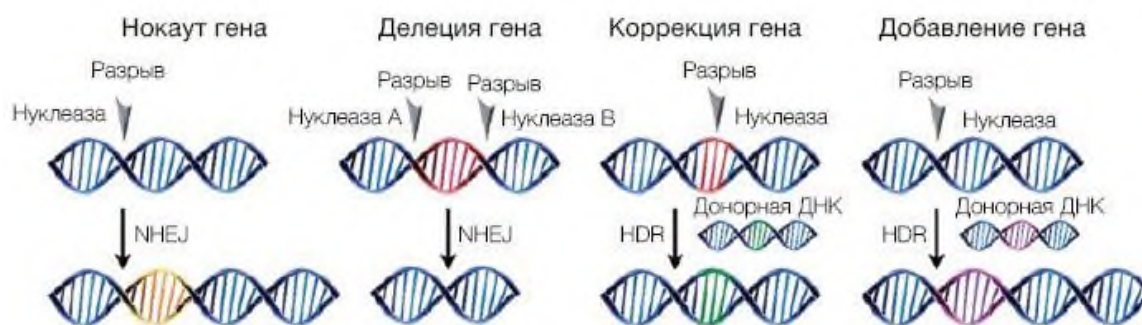


Рис. 3. Варианты репарации.

В настоящее время технология активно применяется для исследования участков хромосом, модификации сельскохозяйственных растений, искусственной регуляции активности генов и в экспериментальном лечении генетических заболеваний человека и животных. Прежде всего, станет возможным вылечить муковисцидоз, лейкемию и другие моногенные генетические заболевания. Метод редактирования генома уже показал свою действенность в борьбе с эндогенным ретровирусом свиней, которым заражены практически все домашние породы свиней. Команде ученых под руководством Джорджа Черча — одного из изобретателей редактирования генома при помощи технологии CRISPR/Cas9 — удалось одновременно выключить в клетках свиней сразу [62 копии вируса](#). В результате их эксперимента родились 37 поросят. Анализ ДНК показал, что вирус полностью неактивен. Это исследование имеет большое практическое значение в связи с постоянной нехваткой донорских органов [8].

Одной из первых работ по коррекции мутации в тканях взрослого животного является редактирование мутации в гене фумарилацетоацетатгидролазы, которая является причиной нарушения метаболизма тирозина, что впоследствии приводит к циррозу. Плазмидные векторы с компонентами системы CRISPR/Cas9 совместно с ДНК-олигонуклеотидом для гомологичной рекомбинации были введены в хвостовую вену мыши путем гидродинамической инъекции – в этом случае большая часть введенного раствора абсорбируется в печени. Исправление мутированного фенотипа происходило только в

некоторых клеток (0,4 %), но и этого хватает для выздоровления, так как регенерация гепатоцитов достаточно интенсивная [5].

Не менее интересна стратегия борьбы с ВИЧ путём исправления гена CCR5, который кодирует поверхностный рецептор на иммунных клетках человека. При мутации этого гена ВИЧ не может проникнуть в клетку, организм становится невосприимчивым. Эффективность технологии CRISPR/Cas9 для получения мутаций в гене CCR5 была показана на первичной культуре гемопоэтических стволовых клеток и на культуре индуцированных плюрипотентных клеток человека. Кроме этой стратегии борьбы с ВИЧ, существует и другая. Группа ученых Кавински удалила вирус иммунодефицита человека из культуры зараженных Т-хелперов путем помещения в гидную-РНК консервативную часть длинных концевых повторов, которые необходимы для встраивания ВИЧ в клетки. После выполненных работ был проведен анализ, который показал отсутствие вирусной ДНК.

Целенаправленное ферментативное разрезание ДНК, опосредованное механизмом CRISPR, можно использовать в качестве диагностического инструмента для выявления изменений последовательности, специфичных для рака. Микросателлиты, диагностические маркеры рака, могут быть точно обнаружены с помощью CRISPR-опосредованного расщепления, нацеленного на короткие tandemные повторы (STR), из которых состоят микросателлиты. В данный момент технология экспериментально используется в клиническом диагностировании мутация p53 в опухолях яичников [1] Помимо диагностики онкологических заболеваний, CRISPR-система также находится в 1-ой фазе тестирования применения CRISPR-инженерии Т-клеток для лечения рака. Стратегии, разработанные в этих испытаниях, включают в себя либо разрушение генов, ответственных за развитие рака, либо интеграцию элемента CAR (от англ. Chimeric antigen receptor (химерные антигенные рецепторы) – гибридный белок, в котором содержится фрагмент антитела, обладающего избирательной способностью связываться с конкретными антигенами, с доменами, способными активировать Т-клетки) [2,7].

В 2020 году стало известно о первых успешных клинических испытаниях. CRISPR-технология позволила полностью вылечиться семи пациентам от бета-талассемии, трое пациентов излечились от серповидноклеточной анемии. Данные работы показывают, что методы редактирования генома имеют большой потенциал в генной терапии.

Выводы

Технология CRISPR активно изучается и исследуются учеными из разных стран, в том числе и российскими. У данного метода редактирования генома есть недостатки, он все ещё нуждается в корректировке, так как комплекс Cas9-sgРНК может вносить разрыв в ДНК

при наличии РАМ и неполной гомологии с sgРНК вплоть до трех–пяти несовпадающих нуклеотидов, что несет определенные риски при применении технологии на животных. При должном развитии CRISPR-технологии станет возможно решение многих глобальных проблем медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alyna Katti Bianca J. Diaz, Christina M. Caragine, Neville E. Sanjana & Lukas E. Dow CRISPR in cancer biology and therapy [Journal] // Nature Reviews Cancer. - 2022. - pp. 259-279.
2. An-Liang Xia Qi-Feng He, Jin-Cheng Wang, Jing Zhu, Ye-Qin Sha, Beicheng Sun, Xiao-Jie Lu Applications and advances of CRISPR-Cas9 in cancer immunotherapy [Journal] // Journal of Medical Genetics. - 2018.
3. C.A. Lino Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches [Journal] // Drug Deliv. - 2018.
4. Christopher A. Lino Jason C. Harper, James P. Carney, and Jerilyn A. Timlin Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches [Journal] // National Center for Biotechnology Information. - 2018.
5. Cyranoski David CRISPR gene-editing tested in a person for the first time [Journal] // nature. - 2016.
6. Deltcheva E Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III [Journal] // Nature. - 2011. - pp. 602-607.
7. Fatima Akram Ikram Ul Haq, Zeeshan Ahmed, Hamza Khan, Muhammad Shrafat Ali CRISPR-Cas9, A Promising Therapeutic Tool for Cancer Therapy: A Review [Journal] // National Librar of Medicine. - 2020.
8. Hui-Ying Xue Li-Juan Ji, Ai-Mei Gao, Ping Liu, Jing-Dong He, Xiao-Jie Lu. CRISPR-Cas9 for medical genetic screens: applications and future perspectives [Journal] // Journal of Medical Genetics. - 2015.
9. K.S. Makarova Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. [Journal] // Nat Rev Microbiol. - 2020.
10. Kirill A. Datsenko Ksenia Pougach, Anton Tikhonov, Barry L. Wanner, Konstantin Severinov, Ekaterina Semenova. Molecular memory of prior infections activates the CRISPR/Cas adaptive bacterial immunity system [Journal] // Nature Communications. - 2012.
11. Lu Xiao-Jie Xue Hui-Ying, Ke Zun-Ping, Chen Jin-Lian, Ji Li-Juan CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy [Journal] // Journal of Medical Genetics. - 2014.
12. Smithies O. Gregg R. G., Boggs S. S., Koralewski M. A., Kucherlapati R. S Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. [Journal] // Nature. - 1985.
13. А. Коротаев О. Волкова Просто о сложном: CRISPR/Cas [В Интернете] // БиоМолекула. - 24 Ноябрь 2016 г.. - <https://biomolecula.ru/articles/prosto-o-slozhnom-crispr-cas>.
14. А.В. Смирнов А.М. Юнусова, В.А. Лукьянчикова, Н.Р. Баттулин Система CRISPR/Cas9 – универсальный [Журнал] // Вавиловский журнал генетики и селекции. . - 2016 г.. - стр. 493-510.

15. Е.И. Леонова С.Р. Куварзин, З.С. Фесенко, Е.В. Хохлова Инициация CRISPR-опосредованного пути гомологичной рекомбинации в эмбрионах мышей с помощью ингибирования NHEJ и MMEJ путей репарации [Журнал]. - 2019 г..
16. Северинов Константин Редактирование генома с CRISPR/Cas9 [В Интернете] // postnauka. - 15 Февраль 2016 г.. - <https://postnauka.ru/faq/59807>.

Сведения об авторах статьи:

1. **Смирнов Виктор Алексеевич** - студент первого курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».
2. **Корытина Гульназ Фаритовна** – д.б.н., доцент, кафедра биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

5. Текст статьи, напечатанным шрифтом Times New Roman, 12 кеглем, через 1,5 интервала, поля 2,0 без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, рисунки, литературу и аннотацию до 15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.
6. Текст статьи, все приведенные цитаты должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе.
7. Список литературы печатается в алфавитном порядке, сначала – русские, затем зарубежные авторы, согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008. 12 кеглем, через 1,15 интервала, поля 2,0 без переноса. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников – то через запятую без пробелов) в соответствии с номером в списке литературы (например, [2,35]).

Образец

ЛИТЕРАТУРА

1. Выбор способа эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А.С. Ермолов [и др.] // Герниология. 2004. № 3. С. 18.
2. Лаврешин, П.М. Дифференциальный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджешвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. № 3. С. 246-251.
3. Пантелеев, В.С. Применение низкочастотного ультразвука и фотодитазина в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-некротическими ранами / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, Д.Р. Мушарапов, Г.Н. Чингизова // Казанский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 61-63.
4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: Триада-Х, 2003. 144 с.
5. Szczerba, S. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh / S. Szczerba, G. Dumanian // Annals of Surgery. 2003. Vol. 237, № 3. P. 437–441.
6. Stoppa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair // Hernia. 2003. Vol. 7. P. 2-12.
7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia / A. Jezupors, M. Mihelsons // World J Surgery. 2006. Vol. 30, № 12. P. 2270–2278; discussion 2279–2280.

Текст литературы: Times New Roman, 12 кеглем, через 1,15 интервала.

8. Информация об авторе (авторах).

Образец

Сведения об авторе статьи:

1. **Иванов Иван Иванович** – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: ivanov@mail.ru

Текст сведения об авторе статьи: Times New Roman, 12 кеглем, через 1,0 интервал.

9. Следует использовать только общепринятые сокращения. Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровать при первом упоминании его в тексте. Не требуется расшифровки стандартных единиц измерения и символов.
10. Таблицы должны иметь порядковый номер, расположенный в правом верхнем углу, название таблицы. Рекомендуется представлять наглядные, компактные таблицы. Все числа в таблицах должны быть выверены и соответствовать числам в статье.

Образец

Таблица 1

Сравнение среднего количества медицинских событий у пациентов с внебольничной пневмонией и метаболическим синдромом

Медицинские события	За 1 год до госпитализации, N=15	Через 1 год после госпитализации, N=15	P
Обращения в поликлинику	6,1±2,0	8,2±1,6	0,023
Экстренная госпитализация	0,1±0,1	0,1±0,1	>0,05
Плановая госпитализация	0,2±0,1	0,2±0,1	>0,05
Вызовы скорой помощи	0,1±0,1	0,9±0,8	0,001
Всего	6,5±2,2	9,5±2,0	0,015

11. При использовании результатов статистического анализа данных обязательным условием является указанием использованного программного пакета и его версии, названий статистических методов, приведение описательных методов статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

12. Единицы измерения физических величин должны представляться в единицах Международной метрической системы единиц-СИ.

13. Рисунки и диаграммы должны представляться отдельными графическими файлами в форматах bmp, jpg, tiff с указанием названия рисунка/диаграммы, его порядковым номером с разрешением не менее 300 dpi. В статье необходимо указывать место положения рисунка/диаграммы.

14. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, систему ANTIPLAGIAT, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации статьи.

15. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикаций устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

16. Редакция оставляет за собой право сокращать, редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

17. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие журналы или напечатаны в них, не допускается.

18. Номера выходят по мере накопления статей, планируемая частота выхода – 6 номеров в год.