

Рецензируемый научно-практический
медицинский журнал



Медицина в Кузбассе

Practical-scientific journal

Медицина

Медицина

Medicine

in Kuzbass

2020

Volume XIX Number 1

Том XIX № 1

Медицина



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес учредителя, издателя и редакции:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:
серия Эл № ФС77-73457
от 24 августа 2018 г.

Подписано в печать: 27.03.2020 г.

Дата выхода в свет: 29.03.2020 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Медицина в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Главный редактор

д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ С.Н. Филимонов (Новокузнецк)

Редакционная коллегия

д.б.н., профессор, зам. главного редактора	Н.Н. Михайлова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.В. Агаджанян	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор, академик РАН	Л.С. Барбараш	Кемерово
д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ	Г.К. Золотов	Новокузнецк
д.м.н., профессор, профессор РАН	О.Л. Лахман	Ангарск
д.м.н., профессор, академик РАН	В.В. Новицкий	Томск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	В.С. Рукавишников	Ангарск
д.м.н., профессор	Н.К. Смагулов	Караганда, Казахстан
д.м.н., профессор	А.Н. Флейшман	Новокузнецк

Редакционный совет

д.м.н., профессор	И.Б. Алексеев	Москва
д.м.н., доцент	В.В. Анищенко	Новосибирск
д.м.н., доцент	К.В. Атаманов	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Бабенко	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Баранов	Новокузнецк
к.м.н.	О.И. Бондарев	Новокузнецк
к.м.н.	Н.И. Влах	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Н. Глушков	Кемерово
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	Г.Ц. Дамбаев	Томск
д.м.н., профессор	Ю.В. Дроздовский	Омск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	А.В. Ефремов	Новосибирск
д.м.н., доцент	А.Н. Жариков	Барнаул
д.б.н., профессор	А.Г. Жукова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.Б. Колядо	Барнаул
д.м.н., профессор	А.Г. Короткевич	Новокузнецк
д.м.н.	А.М. Олещенко	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Л. Онищенко	Новокузнецк
к.м.н.	Н.И. Панев	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Я. Перевалов	Пермь
д.м.н., профессор	О.И. Салмина-Хвостова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.А. Семенихин	Ленинск-Кузнецкий
д.б.н., доцент	Д.В. Суржиков	Новокузнецк
д.м.н., доцент	Н.В. Тапешкина	Новокузнецк
д.м.н., доцент	С.И. Трибунский	Барнаул
д.м.н., доцент	Д.И. Трухан	Омск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	О.И. Уразова	Томск
д.б.н., профессор	И.М. Устьянцева	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор	КУМАР Винок	Москва
д.м.н., профессор	Афзал Джавед	Лахор, Пакистан
д.м.н., профессор	Альфريد Лэнгле	Вена, Австрия
д.м.н., профессор	А. Пуховский	Эдмонтон, Канада
д.м.н., профессор	Я.Л. Эльгудин	Кливленд, США
д.м.н., профессор	В.В. Вакс	Лондон, Великобритания

Индексация: Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ), Научная электронная библиотека «КиберЛенинка», электронно-библиотечная система «Лань», Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib.



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

SCIENTIFICALLY-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Founder and Publisher:
"Medicine and Enlightenment"
Publishing House

**Address of the founder,
publisher and editorial staff:**
October boulevard, 22,
Kemerovo, 650066,
Tel: +7-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Director:
Kovalenko A.A.

Science Editor:
Chernykh N.S.

Imposition planning:
Kovalenko I.A.

Edition is registered
in the Federal Service
for Control of Communication,
Information Technologies
and Mass Communications.

Registration number:
series El No FS77-73457
August 24, 2018

Signed to print: 27.03.2020
Date of publication: 29.03.2020
Circulation: 50 copies

According to the decision
by the Ministry of Education
and Science of the Russian Federation
the journal *Medicine in Kuzbass*
has been included into "The List
of reviewed scientific publications,
which should publish main scientific
results of dissertations for candidate
of sciences and PhD in medicine".

Chief editor MD, PhD, professor Filimonov S.N. (Novokuznetsk)

Editorial staff

PhD, professor, deputy chief editor	Mikhailova N.N.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Agadzhanian V.V.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor, academician of RAS	Barbarash L.S.	Kemerovo
MD, PhD, professor	Zoloev G.K.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Lachman O.L.	Angarsk
MD, PhD, professor, academician of RAS	Novitsky V.V.	Tomsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Rukavishnikov V.S.	Angarsk
MD, PhD, professor	Smagulov N.K.	Karaganda, Kazakhstan
MD, PhD, professor	Fleyshman A.N.	Novokuznetsk

Editorial board

MD, PhD, professor	Alexeev I.B.	Moscow
MD, PhD, associate professor	Anischenko V.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Atamanov K.V.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Babenko A.I.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Baranov A.I.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Bondarev O.I.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Vlakh N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Glushkov A.N.	Kemerovo
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Dambaev G.Ts.	Tomsk
MD, PhD, professor	Drozдовsky Yu.V.	Omsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Yefremov A.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Zharikov A.N.	Barnaul
PhD, professor	Zhukova A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Kolyado V.B.	Barnaul
MD, PhD, professor	Korotkevich A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD	Oleschenko A.M.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Onishchenko A.L.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Panev N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Perevalov A.Ya.	Perm
MD, PhD, professor	Salmina-Khvoستova O.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Semenikhin V.A.	Leninsk-Kuznetsky
PhD, associate professor	Surjtkov D.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tapeshkina N.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tribunsky S.I.	Barnaul
MD, PhD, associate professor	Trukhan D.I.	Omsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Urazova O.I.	Tomsk
PhD, professor	Ustyantseva I.M.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor	Kumar V.	Moscow
FRCPsych Visiting Associate Professor	Javed Afzal	Lahore, Pakistan
MD, PhD, professor	Langle Alfried	Vienna, Austria
MD, PhD, professor	Poukhovski Andrei	Edmonton, Canada
MD, PhD, professor	Elgudin J.L.	Cleveland, USA
MD, PhD, professor	Wax V.V.	London, UK

Indexing: Russian Science Citation Index (RSCI), Scientific Electronic Library CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib.

The members of the Scientific Electronic Library E-library.ru have full access to materials published by the journal.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Шукевич Т.М., Помыткина Т.Е., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Захаров И.С., Сурина М.Н.
АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ 5

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В.
УЧАСТИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 11

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.
НЕЙРОГЕННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ 19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Разумов А.С., Будаев А.В., Вавин Г.В., Радионов И.А., Сидорова О.Д., Ставицкий Е.Е., Раева Д.А., Будаев Ф.А., Мозес В.Г.
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНИКИ ЭКСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ 29

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А.
КОНЦЕПЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ И ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ 35

Архипова А.А., Анищенко В.В.
СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА TNF-A-308G/A И РИСКОМ РАКА ЖЕЛУДКА 42

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Панев Н.И., Мальцева Н.В.
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ M1 И T1 У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ 46

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Суржикова Р.Н., Мотуз И.Ю.
ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ВЫБРОСОВ В ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ ОБРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ 52

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Довбета Е.В., Ооржак О.В., Полутарников Е.А., Мозес В.Г., Шапкин А.А.
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕПУЗЫРНО-ТОЛСТОКИШЕЧНО-ВЛАГАЛИЩНО-КОЖНОГО СВИЩА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 58

CONTENTS

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Shukevich T.M., Pomytkina T.E., Moses K.B., Moses V.G., Rudaeva E.V. Elgina S.I., Zaharov I.S., Surina M.N.
ALCOHOLIC LIVER DISEASE – NEW DATA ON THE EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE DISEASE 5

Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V.
THE PARTICIPATION OF CATECHOLAMINES IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY 11

Ivanov L.N., Kolotilova M.L.
NEUROGENE-GENETIC FACTORS AND MECHANISMS DEVELOPMENT OF ULCER DISEASE 19

ORIGINAL ARTICLES

Razumov A.S., Budaev A.V., Vavin G.V., Radionov I.A., Sidorova O.D., Stavickij E.E., Raeva D.A., Budaev F.A., Mozes V.G.
LIVER EXPLANATION TECHNOLOGY OPTIMIZATION 29

Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Maksimov V.N., Nesina I.A.
THE CONCEPT OF INDIVIDUAL RISK IN THE FORMATION AND FEATURES OF THE COURSE OF VIBRATION DISEASE 35

Arkhipova A.A., Anischenko V.V.
ASSOCIATION BETWEEN TNF-A-308 G/A GENE POLYMORPHISM AND GASTRIC CANCER RISK 42

Luzina F.A., Doroshilova A.V., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Panev N.I., Maltseva N.V.
GLUTATHION-S-TRANSFERASE M1 AND T1 GENE POLYMORPHISM IN THE INDIGENOUS AND ALIEN POPULATION OF GORNAYA SHORIA..... 46

Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Surzhikova R.N., Motuz I.Yu.
EVALUATION OF ENVIRONMENTAL RISK FOR THE HEALTH OF THE POPULATION FROM THE EMISSIONS TO THE AIR OF THE PROCESSING ENTERPRISE 52

CASE HISTORY

Dovbeta E.V., Oorzhak O.V., Polutarnikov E.A., Moses V.G., Shapkin A.A.
A CLINICAL CASE OF URINARY-COLONIC-VAGINAL-SKIN FISTULA 58

Статья поступила в редакцию 15.02.2020 г.

Шукевич Т.М., Помыткина Т.Е., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И.,
Захаров И.С., Сурина М.Н.

Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы патогенеза алкогольной болезни печени.

Материалы и методы. Проведен анализ 55 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. По результатам анализа научных данных обновлено представление о патогенезе алкогольной болезни печени.

Заключение. Алкогольная болезнь печени ассоциирована с ближайшими и отдаленными фатальными рисками, что делает ее актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что данная патология требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; алкогольный цирроз; алкогольный стеатоз; алкогольный стеатогепатит.

Shukevich T.M., Pomytkina T.E., Moses K.B., Moses V.G., Rudaeva E.V. Elgina S.I., Zaharov I.S., Surina M.N.
Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ALCOHOLIC LIVER DISEASE – NEW DATA ON THE EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE DISEASE

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature, covering pathogenesis of alcoholic liver disease.

Materials and methods. The analysis of 55 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. Based on the results of the analysis of scientific data, the understanding of the pathogenesis of alcoholic liver disease.

Conclusion. Alcoholic liver disease is associated with immediate and long-term fatal risks, which makes it an urgent problem. The analysis shows that this pathology requires further study.

Key words: alcoholic liver disease; alcoholic cirrhosis; alcoholic steatosis; alcoholic steatohepatitis.

Алкогольная болезнь печени (АБП) включает в себя несколько клинико-морфологических форм: алкогольный стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз и алкогольный цирроз печени, которые являются стадиями единого патологического процесса, обусловленного приемом алкоголя [1]. Эпидемиология АБП точно не установлена, так как развитие этого заболевания обусловлено кратностью и дозами приема алкоголя, которые существенно разнятся в разных странах и регионах мира [2]. Тем не менее, в исследовании «Глобальное бремя болезней» был показан неуклонный рост смертности от болезней печени, в результате чего в 2010 году умерли около 1 миллиона человек, что составляет примерно 2 % от общей смертности [3]. В целом, если говорить о Европейском регионе, то 60-80 % смертей от заболеваний печени связаны с чрезмерным употреблением алкоголя [4].

Несколько крупных популяционных исследований, проведенных в последнее десятилетие, показали, что распространенность АБП может меняться как в лучшую, так и в худшую сторону в зависимости от наличия и эффективности в странах программ, направленных на борьбу с употреблением алкоголя [5]. Например, заболеваемость и смертность от цирроза печени традиционно остается высокой в Европейском регионе, однако примерно с 1980-х годов эти показатели значительно снизились во Франции, Италии, Испании, Греции и других средиземноморских странах, где начали работать антиалкогольные программы [6]. Таким образом, уровень потребления алкоголя рассматривается сегодня в качестве ведущего фактора развития АБП, а общепринятым консенсусом является факт, что злоупотребление алкоголем является глобальной общемировой проблемой, которая далека от своего решения [7].

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Шукевич Т.М., Помыткина Т.Е., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.,
Елгина С.И., Захаров И.С., Сурина М.Н. Алкогольная болезнь печени – ключевые вопросы эпидемиологии и патогенеза заболевания // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 5-10.
DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10002

Употребление алкоголя существенно различается в разных странах даже в пределах одного региона, так как средний объем потребления чистого этанола зависит от множества факторов: географического расположения, культурных особенностей, социально-экономического развития страны и т.д. [8]. Среднее потребление алкоголя в мире составляет 6,2 литра чистого этанола на человека в год и мировым лидером по потреблению последние несколько десятилетий остается Европейский регион, где этот показатель составляет 10,9 литров/год. В России среднее потребление этанола в 2018 году по данным ВОЗ составило 11,7 л/год: 5,8 л/год у женщин и 18,7 л/год у мужчин [9].

Алкоголь сам по себе может быть непосредственной причиной острого отравления и смерти, и этот показатель в первую очередь зависит от социально-экономического благополучия страны. В Российской Федерации отмечается положительная тенденция к снижению смертности от случайных отравлений алкоголем с 13,4 на 100 000 населения в 2010 году до 8,4 на 100 000 населения в 2017 году [10]. Однако более значимой проблемой является общемировой рост числа заболеваний, ассоциированных с употреблением алкоголя — по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре общей смертности их доля составляет 5,9 % или в абсолютных значениях 3,3 миллиона человек ежегодно [1].

Доказано, что увеличение дозы алкоголя ведет к экспоненциальному росту корреляция заболеваемости АБП, и этот факт затрудняет поиск безопасной дозы алкоголя [11]. Еще одной проблемой поиска безопасной дозы алкоголя является трудность подсчета количества этанола в потребляемых алкогольных напитках [12]. Поскольку алкогольные напитки содержат разное количество этанола, для описания уровня содержания алкоголя введено понятие стандартной единицы алкоголя. В разных странах приняты свои критерии стандартной единицы алкоголя, которые находятся в диапазоне от 8 до 16 грамм этанола. В Европейском регионе по рекомендации

ЕАСЛ (Европейской ассоциации по исследованию печени) за стандартную единицу алкоголя приняты 10 грамм этанола [13].

Для женщин риск заболеваний, ассоциированных с приемом алкоголя, связан с меньшей дозой этанола: 40 грамм чистого алкоголя в день у мужчин против 20 грамм у женщин, причем патогенез этого феномена в настоящее время точно не установлен [14]. По данным ВОЗ, тяжелое эпизодическое или регулярное употребление алкоголя (60 грамм чистого этанола и более) связано с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний и травм [15]. Причем, в отношении риска некоторых онкологических заболеваний (рак молочной железы, рак желудка) порогового значения безопасной дозы алкоголя не существует [16].

Исследования последних лет выявили экзогенные и эндогенные факторы, которые способны потенцировать или, наоборот, замедлять развитие АБП. Например, было высказано предположение, что, по сравнению с крепким алкоголем, употребление вина связано с более низким риском развития АБП, однако это утверждение в последнее время оспаривается [16]. Метаанализ 2016 года продемонстрировал, что употребление более 4 чашек кофе в день снижает риск развития цирроза при АБП [17]. Курение более 1 пачки в день ведет к трехкратному увеличению риска развития цирроза [18]. Сочетание АБП и вирусного гепатита В и/или С также увеличивает риск неблагоприятного течения заболевания [19]. Значимым фактором риска является ожирение [20].

В последние два десятилетия были получены доказательства роли генетически обусловленных эндогенных факторов риска неблагоприятного течения АБП. Например, исследование близнецов, проведенное в популяции 15924 мужских пар, обнаружило, что конкорданс алкогольного цирроза был в три раза выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов [21].

Сведения об авторах:

ШУКЕВИЧ Тамара Михайловна, зав. отделением гастроэнтерологии, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: golins123@mail.ru

ПОМЫТКИНА Татьяна Евгеньевна, доктор мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

СУРИНА Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Еще одним генетически обусловленным фактором риска неблагоприятного течения АБП является женский пол [22] – женщины более подвержены развитию алкогольного цирроза. Это подтверждается тем, что на момент постановки диагноза АБП у женщин в печени определяются более выраженные патологические изменения, более тяжелые клинические проявления заболевания, которые развиваются на фоне меньшей дозы и времени приема алкоголя [24, 25]. Существует несколько предположений, объясняющих гендерные особенности течения АБП: синергизм эстрогенов в отношении потенцированного алкоголем оксидативного стресса, различие в характере экспрессии алкоголь-метаболизирующих ферментов, меньший процент воды в организме женщин, чем у мужчин с равной массой тела [23].

Эндогенный генетически обусловленный риск АБП был выявлен в двух исследованиях, изучавших особенности течения алкогольного цирроза и алкогольного гепатита [26]. Оба исследования подтвердили, что мутация изолейцина > метионина в положении 148 в гене PNPLA3 (p.I148M, rs738409) является общим фактором восприимчивости к повреждению печени при стеатогепатите и алкогольном циррозе. Физиологическая роль белка PNPLA3 все еще остается неясной. Считается, что он участвует в переносе жирных кислот между фосфолипидами и лизофосфолипидами и может быть мощным фактором воспаления печени [27]. Тем не менее, выявленный полиморфизм является полезным инструментом для выявления пациентов с алкогольной болезнью печени, у которых имеется высокий риск неблагоприятного течения заболевания.

Печень является наиболее чувствительным к алкоголю органом, так как в ней происходит окисление этанола с образованием токсичного метаболита – ацетальдегида (АА). АА – это высоко реактивный, токсичный и мутагенный метаболит, который может неферментативно ацетилировать SH-, NH₂-группы белков и других соединений в клетке, нарушать их функции, и поэтому является мощным

канцерогеном [28]. Именно АА отводится ведущая роль в патогенезе АБП на всех ее стадиях.

После приема алкоголь в небольших количествах метаболизируется алкогольдегидрогеназой (АДГ) слизистой оболочки желудка по механизму, известному как метаболизм первого прохода [29]. Большая часть этанола быстро всасывается слизистой оболочкой тонкого кишечника и достигает печени через систему порталных сосудов, где алкоголь частично метаболизируется, или, минуя печень, попадает в системный кровоток, что приводит к увеличению уровня алкоголя в крови в течение нескольких часов после приема [30]. Небольшие количества этанола выводятся из организма мочой или выдыхаются [31], в то время как большая часть алкоголя метаболизируется в печени [32].

Окисление этанола в печени до АА происходит при помощи двух ферментных систем.

Первой из них является алкогольдегидрогеназа – специфичный фермент, локализующийся в основном в цитозоле и митохондриях клеток печени [33]. Алкогольдегидрогеназа не является индуцируемым ферментом, поэтому ее количество в печени не увеличивается с ростом частоты и регулярности потребления алкоголя, однако активность фермента зависит от множества факторов (возраста, пола, этнической принадлежности, генетической предрасположенности) и снижается при хроническом алкоголизме [34, 35].

Второй ферментной системой является цитохром P₄₅₀-зависимая микросомальная этанолюкисляющая система (МЭОС), локализованная в мембране гладкого эндоплазматического ретикулума гепатоцитов [36]. В отличие от алкогольдегидрогеназы, МЭОС является индуцируемым ферментом и его количество может повышаться в 10-20 раз у лиц, регулярно употребляющих алкоголь [37]. Кроме основной реакции, МЭОС катализирует образование активных форм кислорода (АФК) – ключевого фактора патогенеза АБП. Термин АФК включает в себя ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического проис-

Information about authors:

SHUKEVICH Tamara Mikhailovna, head of the department of gastroenterology, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: golins123@mail.ru

POMYTKINA Tatyana Evgenievna, doctor of medical sciences, head of the department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirova, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

SURINA Maria Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

хождения [38]. Это небольшие молекулы с исключительной реактивностью благодаря наличию неспаренного электрона на внешнем электронном уровне, которые оказывают повреждающее действие путем стимуляции перекисного окисления липидов в печени и других органах. В настоящее время открыто, что функция МЭОС в печени имеет циркадные ритмы, нарушение которых, как предполагается, играет важную роль в патогенезе АБП [39].

В окислении этанола принимает участие катализа, находящаяся в пероксисомах цитоплазмы и митохондриях клеток печени, однако она имеет второстепенное значение, так как расщепляет примерно 2 % этанола, но при этом утилизирует пероксид водорода [40].

Алкогольный стеатоз является первой стадией АБП, встречается практически у всех злоупотребляющих алкоголем [41, 42]. Ключевыми звеньями патогенеза стеатоза являются повреждающее действие АА на митохондрии с сокращением окисления жирных кислот, торможение этанолом активности аденозинмонофосфаткиназы с уменьшением окисления гепатоцитами жирных кислот, повышение синтеза и накопление гепатоцитами триглицеридов, увеличение поступления жиров в печень за счет мобилизации жирных кислот из периферических жировых депо и хиломикроннов из кишечника [43]. Типичная гистологическая картина стеатоза представлена накоплением жира в гепатоцитах по макро-везикулярному или, реже, микровезикулярному типу [44].

Стеатоз может сопровождаться паренхиматозным воспалением с развитием алкогольного стеатогепатита, который является ведущим фактором формирования прогрессирующего фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [45]. Патогенез алкогольного стеатогепатита в настоящее время связывают с токсическим действием АА, который усиливает перекисное окисление липидов, повреждает белки и является триггером иммунопатологических реакций в печени [42]. Еще одним триггером иммунологического поражения гепатоцитов при алкогольном стеатогепатите является кишечная флора: прием алкоголя увеличивает проницаемость кишечника и потенцирует транслокацию эндотоксинов грамотрицательной флоры в портальный кровоток, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов и активируя рекрутирование воспалительных и мезенхимальных клеток [46]. Гистологическая картина алкогольного стеатогепатита представлена различной степенью стеатоза и типичным воспалительным инфильтратом, который наиболее выражен в центродолевой области ацинуса [47]. Воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из полиморфно-ядерных клеток, телец

Мэллори (гиалиновые капли в цитоплазме гепатоцитов) и фиброза [48]. Частой находкой при гистологическом исследовании печени больных алкогольным стеатогепатитом является гидропическая дистрофия гепатоцитов – увеличенные в объеме клетки сдавливают синусоиды и, тем самым, формируют портальную гипертензию [45].

Исследования последних лет открыли новые факторы риска неблагоприятного течения алкогольного стеатогепатита, ведущим из которых является низкая способность печени к регенерации, встречающаяся у некоторых пациентов [49]. Изучение эксплантов у пациентов с алкогольным стеатогепатитом, которым была проведена трансплантация печени, показало, что у больных, не отвечающих на медикаментозную терапию, была снижена печеночная экспрессия цитокинов, связанных с регенерацией печени, и отсутствовала пролиферация гепатоцитов. Этот факт был подтвержден серией наблюдений, показавших, что наличие в биоптатах печени пролиферирующих гепатоцитов при алкогольном стеатогепатите связано с лучшим прогнозом [50]. Кроме того, у пациентов с алкогольным стеатогепатитом часто наблюдается массовое размножение клеток-предшественников печени, называемое «протоковой реакцией», но эти клетки не способны дифференцироваться в зрелые гепатоциты и положительно коррелируют с тяжестью заболевания и смертностью больных [51].

Ключевым поражением при АБП является прогрессирующий фиброз печени, механизм формирования которого обусловлен усилением фиброгенеза и уменьшением фибролиза. При этой стадии АБП паренхима печени замещается избытком внеклеточного матрикса, продуцируемого активированными клетками Ито и миофибробластами [52]. Патогенез прогрессирующего фиброза связан с повреждающим действием АФК на гепатоциты, клетки Купфера, звездчатые клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки печени, которые посредством сигнальных медиаторов – интерлейкинов, интерферонов и факторов роста, стимулируют развитие фиброза и цирроза [53].

Наиболее тяжелым осложнением АБП является гепатоцеллюлярная карцинома [54], ведущим триггером развития которой в настоящее время считается АА, обладающий не только токсическим, но и мутагенным эффектом [55].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mathurin P, Hadengue A, Bataller R. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology*. 2012; 57: 399-420.

2. Jürgen Rehm. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011; 34(2): 135-143.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014; 12: 145.
4. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe: simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016; 64: 957-967.
5. Axley PD, Richardson CT, Singal AK. Epidemiology of Alcohol Consumption and Societal Burden of Alcoholism and Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2019; 23(1): 39-50.
6. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, et al. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol*. 2017; 46: 827-839.
7. Rehm J, Room R, Graham K, et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: An overview. *Addiction*. 2003; 98(9): 1209-1228.
8. Mackenbach JP, Kulháňová I, Bopp M, Borrell C, Deboosere P, Kovács K et al. Inequalities in Alcohol-Related Mortality in 17 European Countries: A Retrospective Analysis of Mortality Registers. *PLoS Med*. 2015; 12(12): e1001909.
9. Indicator Code Book Global Information System on Alcohol and Health. WHO, 2016.
10. Russian statistical yearbook. 2019: Statsb./Rosstat. P76 M., 2019; 708 p. Russian (Российский статистический ежегодник. 2019: Стат.сб./Росстат. P76 M., 2019. 708 с.)
11. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Erratum: Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017; 11(3): 447.
12. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. In: 8th ed. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture; 2015.
13. WHO. Food based dietary guidelines. 2003.
14. Patra J, Taylor B, Rehm J. Deaths associated with high-volume drinking of alcohol among adults in Canada in 2002: A need for primary care intervention? *Contemporary Drug Problems*. 2009; 36(2): 283-301.
15. Shield KDR, Rehm, J. Public health successes and missed opportunities Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. In. WHO. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016.
16. Becker U, Grønbaek M, Johansen D, et al. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology*. 2002; 35: 868-875.
17. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 562-574.
18. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M et al. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 585-591.
19. Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Alcoholic hepatitis and concomitant hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11929-11934.
20. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010; 340: c1240.
21. Reed T, Page WF, Viken RJ, et al. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20: 1528-1533.
22. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1377-1384.
23. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25: 502-507.
24. Moses VG. Hormonal contraception in women at risk for the development of arterial and venous thrombosis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2009; 2: 83-87. Russian (Мозес В.Г. Гормональная контрацепция у женщин группы риска по развитию артериальных и венозных тромбозов //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 2. С. 83-87.)
25. Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002; 123(4): 1044-1051.
26. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015; 47: 1443-1448.
27. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2017; 66: 195-211.
28. Rocco A, Compare D, Angrisani D. et al. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40): 14652-14659.
29. Teschke R. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): Success over 50 years and an encouraging future. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2019; 43: 386-400.
30. Teschke R., Zhu Y. Opinion: Intestinal microbiome, endotoxins, cytochrome P450 2E1, and the gut-liver axis in alcoholic liver disease. *EC Gastroenterology Dig. Syst*. 2019; 6: 66-75.
31. Salaspuro M. Epidemiological aspects of alcohol and alcoholic liver disease, ethanol metabolism, and pathogenesis of alcoholic liver injury. *Oxf. Textb. Clin. Hepatol*. 1991; 2: 791-810.
32. Pizon A.F., Becker C.E., Bikin D. The clinical variations in ethanol toxicokinetics. *Toxicol Rev*. 2007; 3: 63-72.
33. Teschke R. Alcoholic steatohepatitis (ASH) and alcoholic hepatitis (AH): Cascade of events, clinical aspects, and pharmacotherapy options. *Expert Opin. Pharm*. 2018; 19: 779-793.

34. Parker R., Kim SJ., Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15: 50-59.
35. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16: 667-685.
36. Geschke R., Hasumura Y., Joly J.G., et al. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): Purification and properties of a rat liver system free of catalase and alcohol dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972; 49: 1187-1193.
37. Lieber CS., DeCarli LM. Reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase: Enhanced by ethanol consumption. *Science.* 1970; 170: 78-80.
38. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol.* 2009; 76(2): 215-228.
39. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Current Mechanistic Aspects with Focus on Their Clinical Relevance. *Biomedicines.* 2019; 7(3): 68.
40. Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology.* 1994; 106: 1085-1105.
41. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29: 437-445.
42. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res.* 2017; 38: 147-161.
43. Neuman MG, French SW, Zakhari S, et al. Alcohol, microbiome, life style influence alcohol and non-alcoholic organ damage. *Exp. Mol. Pathol.* 2017; 102: 162-180.
44. Lieber CS, DeCarli LM, Matsuzaki S, Ohnishi K, Teschke R. The microsomal ethanol oxidizing system (MEOS). *Methods Enzym.* 1978; 52: 355-367.
45. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Burt AD. Fatty liver disease: alcoholic and non-alcoholic. In: Burt A, Portmann B, Ferrell L, editors. *MacSween's pathology of the liver.* 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2012. P. 293-360.
46. Roh YS, Zhang B, Loomba R, Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015; 309: 30-41.
47. An L, Wang X, Cederbaum AI. Cytokines in alcoholic liver disease. *Arch Toxicol.* 2012; 86: 1337-1348.
48. Petrasek J, Csak T, Szabo G. Toll-like receptors in liver disease. *Adv Clin Chem.* 2013; 59: 155-201.
49. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, Truant S, Boleslawski E, Artru F, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut.* 2015; 64: 1949-1960.
50. Lanthier N, Rubbia-Brandt L, Lin-Marq N, et al. Hepatic cell proliferation plays a pivotal role in the prognosis of alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 63: 609-621.
51. Sancho-Bru P, Altamirano J, Rodrigo-Torres D, et al. Liver progenitor cell markers correlate with liver damage and predict short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2012; 55: 1931-1941.
52. Schuppan D. Liver fibrosis: common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39: 51-59.
53. Patsenker E, Stoll M, Millonig G, et al. Cannabinoid receptor type I modulates alcohol-induced liver fibrosis. *Mol Med.* 2011; 17: 1285-1294.
54. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004; 127: 35-50.
55. Villanueva A, Portela A, Sayols S, et al. DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015; 61: 1945-1956.



Статья поступила в редакцию 18.03.2020 г.

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В.

Самарский областной клинический кардиологический диспансер,
Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия

УЧАСТИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В нормальных условиях симпатическая нервная система посредством своих основных медиаторов (катехоламинов) играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Однако чрезмерная и длительная активация симпатической нервной системы, наблюдаемая при ряде патологических состояний (стрессе, сахарном диабете и др.), вызывает повышение уровней катехоламинов в крови и миокарде. В данной обзорной статье мы рассматриваем основные механизмы участия катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет; катехоламины; симпатическая нервная система; кальций, Ca^{2+} ; активные формы кислорода; окислительный стресс

Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V.

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary,
Samara State Medical University, Samara, Russia

THE PARTICIPATION OF CATECHOLAMINES IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY

Under normal conditions, the sympathetic nervous system, through its main mediators (catecholamines) plays an important role in the functioning of the cardiovascular system. However, excessive and prolonged activation of the sympathetic nervous system, observed in a number of pathological conditions (stress, diabetes mellitus, etc.) causes increased levels of catecholamines in the blood and myocardium. In this review article, we consider the main mechanisms of participation of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.

Key words: diabetes mellitus; catecholamines; sympathetic nervous system; calcium; Ca^{2+} ; reactive oxygen species; oxidative stress

По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization), численность людей, страдающих сахарным диабетом (СД), возросла со 108 миллионов в 1980 году до 422 миллионов в 2015 году. Глобальная распространенность сахарного диабета среди взрослых людей старше 18 лет возросла с 4,7 % в 1980 году до 8,5 % в 2014 году. Отмечается, что распространенность сахарного диабета растет более быстрыми темпами в странах со средним и низким уровнем дохода и является одной из основных причин увеличения частоты сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Сахарный диабет считается наиболее распространенным метаболическим заболеванием в мире, которое возникает в результате дефицита инсулина из-за дефекта поджелудочной железы (тип 1) или резистентности к инсулину из-за нечувствительности рецепторов инсулина (тип 2) [2, 3]. Из-за ассоциации гипергликемии и гиперлипидемии в результате дефицита инсулина/резистентности к инсулину при сахарном диабете, как известно, возникает широкий спектр сердечно-сосудистых осложнений, включая макро- и/или микроангиопатию, атеро-

склероз, кардиомиопатию и сердечную недостаточность [4-8].

Фактически, клиническая картина и неблагоприятные клинические исходы, связанные с сердечной недостаточностью, заметно более тяжелы у пациентов с СД, по сравнению с лицами без диабета [9]. Действительно, у пациентов с СД риск развития сердечной недостаточности более чем в 2 раза выше, независимо от других сопутствующих заболеваний/ состояний и факторов риска [10, 11].

Повышение тонуса симпатической нервной системы и чувствительности к нему сердца, а также нарушение перфузии могут объяснять повреждение миокарда, возникающее при сахарном диабете [12]. Диабетическая кардиомиопатия связана не только с повреждением миокарда и развитием сердечной недостаточности, но также наблюдается потеря положительного инотропного эффекта в ответ на различные препараты [13]. Утрата инотропного эффекта в диабетическом миокарде вызвана изменениями в механизмах передачи сигнала с участием рецепторов гормонов и угнетением фосфорилирования различных мембранных белков и ферментов [13]. Также очевидно, что сердечная дисфункция

Корреспонденцию адресовать:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович,
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Информация для цитирования:

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 11-18.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10003

при СД тесно связана с нарушениями регуляции внутриклеточного уровня ионов кальция (Ca^{2+}), метаболическими дефектами и нарушением чувствительности миофибрилл к Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Учитывая значимое участие окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, было высказано предположение, что окислительный стресс также играет критическую роль в возникновении кардиомиопатии и сердечной недостаточности при сахарном диабете [14, 15].

В этой статье мы рассматриваем механизмы развития дисфункции сердца при сахарном диабете, уделяя основное внимание субклеточным изменениям в миокарде вследствие катехоламин-индуцированного окислительного стресса.

Одним из источников окислительного стресса можно считать активацию симпатической нервной системы и последующее повышение уровня катехоламинов и продуктов их окисления в крови и непосредственно в миокарде. Наряду с усиленной продукцией различных свободных радикалов и оксидантных молекул, существует дисбаланс между кислородными радикалами и антиоксидантами. Этот сдвиг в конечном итоге способствует окислительному стрессу и развитию диабетической кардиомиопатии.

РОЛЬ КАТЕХОЛАМИНОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В настоящее время хорошо известно, что различные внекардиальные системы и структуры активируются во время развития сердечной дисфункции при сахарном диабете, включая активацию ренин-ангиотензиновой системы с увеличением образования ангиотензина II, активацию симпатической нервной системы и повышение уровня катехоламинов, а также развитие эндотелиальной дисфункции с увеличением образования эндотелина и агрегации тромбоцитов с усилением продукции 5-гидрокситриптамина [16]. Хорошо известно, что катехоламины играют критическую роль в регуляции сердечной деятельности как в состоянии здоровья, так и при заболеваниях. При оптимальных концентрациях в нормальных условиях они активируют различные клеточные сигнальные пути, которые способствуют положительному инотропному эффекту. Повышенные уровни катехоламинов часто встречаются на начальных этапах ряда сердечно-сосудистых заболеваний, что служит адаптивным механизмом, однако, в то же время, когда катехоламины

присутствуют в чрезмерных концентрациях длительный период времени, они оказывают многофакторные вредные эффекты, приводящие к развитию/прогрессированию болезней сердца и сосудов. Среди неблагоприятных эффектов катехоламинов на сердечно-сосудистую систему важное место занимают: функциональная гипоксия/ишемия, коронарная недостаточность, изменения клеточного метаболизма, повышение концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} , нарушение регуляции в гомеостазе электролитов и развитие окислительного стресса [17-20].

Несколько экспериментальных исследований на животных и людях показали, что сахарный диабет ассоциируется с повышенной активностью симпатической нервной системы [5, 21-24]. Кроме того, экспериментальные исследования также выявили высокие уровни циркулирующих в крови катехоламинов при диабетических состояниях [23-25]. Предполагается, что повышенный уровень катехоламинов плазмы крови вследствие повышенной симпатической активности может привести к развитию кардиомиопатии при сахарном диабете. Давно установлено, что высокие дозы катехоламинов вызывают повреждение клеток миокарда [26]. Диабетическое сердце имеет более высокую концентрацию норадреналина, по сравнению с контрольным сердцем, из-за повышенного синтеза и поглощения норадреналина в адренергических нервных окончаниях [27, 28].

Повреждающее действие катехоламинов на миокард подтверждается ростом сердечных тропонинов – высокоспецифичных сывороточных маркеров альтерации миокарда в ответ на их введение [29-31]. Так, после введения синтетического катехоламина (добутамина) пациентам уровень тропонина Т достоверно повышался через несколько часов. Это свойство также используется при проведении нагрузочных проб, которые провоцируют ишемию миокарда, в частности стресс-эхокардиография с добутином имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике коронарного атеросклероза и обладает прогностической ценностью при ишемической болезни сердца [29].

Хотя считается, что вредное воздействие чрезмерного количества катехоламинов происходит вследствие прямой чрезмерной стимуляции определенных адренергических рецепторов, а также косвенно вследствие воздействия продуктов окисления катехоламинов, последние, вероятно, оказывают более сильные побочные эффекты, чем сами катехоламины [32, 33]. В этом отношении избыточные количества катехоламинов обычно не метаболизируются ферментами моноаминоксидазой и кате-

Сведения об авторах:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович, аспирант, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач, ГБУЗ СОККД, г. Самара, Россия.

ГРИГОРЬЕВА Юлия Владимировна, канд. Мед. наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

ДУПЛЯКОВ Дмитрий Викторович, доктор мед. наук, зам. гл. врача по медицинской части, ГБУЗ СОККД; профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

хол-орто-метилтрансферазой, поскольку их ферментативные способности становятся насыщенными. В результате супрафизиологические уровни катехоламинов подвергаются аутоокислению, приводящему к образованию адrenoхрома и норадrenoхрома (аминохрома), а также адренолутина (аминолутина) [34]. Следует отметить, что аминохром является высокорективным, токсичным и нестабильным метаболитом, который легко превращается окислением в стабильный, но неактивный метаболит аминолейтин. Таким образом, аминохром может быть измерен в плазме в виде аминолейтина [34].

Было продемонстрировано, что адrenoхром оказывает вредное действие на миокард в зависимости от дозы и времени [20]. Кроме того, следует отметить, что образование этих реакционноспособных хиноновых соединений сопровождается образованием свободных радикалов реакционноспособных окислителей через катализируемую железом реакцию Фентона [35, 36]: свободные супероксидные радикалы (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильные радикалы ($OH\cdot$). Кроме того, нейтрофильный миелопероксидазный фермент использует H_2O_2 для преобразования хлорид-ионов в токсичную хлорноватистую кислоту ($HOCl$) с последующим формированием других токсичных веществ, таких как хлор, хлорамины, гидроксильные радикалы, синглетный кислород и озон [37, 38].

Очевидно, что вредное воздействие окислительного стресса вследствие высоких уровней катехоламинов может быть обусловлено негативным воздействием как активных форм кислорода, так и окисленных катехоламинов. Действительно, известно, что как свободные радикалы, так и адrenoхром, оказывают неблагоприятное воздействие на миокард [39]. Следует отметить, что сердце более восприимчиво к высокому уровню катехоламинов для токсических эффектов по сравнению с другими органами, поскольку оно не имеет сильных механизмов антиоксидантной защиты. Таким образом, вполне вероятно, что катехоламины через генерацию аминохрома и активных форм кислорода могут участвовать в повреждении сердечных клеток при диабете [5] (рис. 1).

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Окислительный стресс в клетке является результатом дисбаланса между производством свобод-

ных радикалов и других окислительных молекул и удалением свободных радикалов и окислителей, таких как экзогенные антиоксиданты, а также эндогенная система антиоксидантной защиты [40]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что свободнорадикальные окислительные процессы участвуют в патогенезе диабетических осложнений [41-43]. Увеличение продукции свободных радикалов может быть результатом индуцированного гипергликемией усиления аутоокисления глюкозы, гликирования белка с нарушением их функционирования и последующей окислительной деградации гликированных белков [44, 45].

Поскольку механизмы клеточной защиты, ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза) и неферментативные антиоксиданты играют фундаментальную роль в защите клетки от реактивных свободных радикалов и других видов окислителей [46], вполне возможно, что

Рисунок 1
Последствия активации симпатической нервной системы и чрезмерного образования катехоламинов в формировании окислительного стресса и диабетической кардиомиопатии

Picture 1

The consequences of activation of the sympathetic nervous system and excessive formation of catecholamines in the formation of oxidative stress and diabetic cardiomyopathy



Information about authors:

CHAULIN Aleksey Michailovich, postgraduate student, department of histology and embryology, Samara State Medical University; doctor, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

GRIGORYEVA Yulia Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of histology and embryology, Samara State Medical University, Samara, Russia.

DUPLYAKOV Dmitry Victorovich, doctor of medical sciences, professor, department of cardiology and cardiovascular surgery, Samara State Medical University; deputy chief doctor for the medical part, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

потеря или истощение этих факторов/механизмов будет способствовать возникновению окислительного стресса при развитии диабетической кардиомиопатии. Так, по данным экспериментального исследования [47, 48], повышение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы наблюдалось в сердце крысы с диабетом. Хотя повышенный уровень данных антиоксидантов будет служить адаптивным механизмом на ранних стадиях диабета, этот антиоксидантный резерв может со временем истощаться, и баланс оксидантов-антиоксидантов будет нарушен, что приведет к окислительному стрессу и последующей сердечной дисфункции.

Дефицит инсулина и связанный с ним метаболический сдвиг, в частности повышение уровня глюкозы в плазме крови, также приводят к увеличению образования активных форм кислорода, что обусловлено усилением аутоокисления глюкозы и резкими изменениями митохондриальной функции, что способствует развитию окислительного стресса при сахарном диабете и последующему возникновению сердечной дисфункции. Таким образом, из вышесказанного очевидно, что, помимо образования продуктов окисления катехоламинов, существуют и другие источники генерации активных форм кислорода, которые способствуют развитию окислительного стресса в диабетическом сердце; они суммируются на рисунке 2.

ОПОСРЕДОВАННОЕ КАТЕХОЛАМИНАМИ СУБКЛЕТОЧНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В ДИАБЕТИЧЕСКОМ СЕРДЦЕ

Хотя считается, что вредные эффекты высоких концентраций катехоламинов при заболеваниях сердца опосредуются через систему β -адренорецептор-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), вызывая перегрузку клетки Ca^{2+} , но это может быть не всегда. Так, например, при сердечной недостаточности высокие уровни циркулирующих катехоламинов связаны с подавлением β -адренорецептор-аденилатциклазной системы [49], а это свидетельствует о том, что за внутриклеточную перегрузку Ca^{2+} ответственны другие механизмы [20].

На сегодняшний день накоплен большой массив данных, которые позволяют предположить возникновение ремоделирования саркоплазматического ретикулума и сарколеммальных мембран в сердце при развитии

сахарного диабета [5, 16, 50]. Так, в нескольких исследованиях показано, что при сахарном диабете в миокарде угнетаются процессы поглощения Ca^{2+} и его высвобождения из саркоплазматического ретикулума, а это может объяснять неспособность диабетического сердца полностью расслабиться в фазу диастолы [51]. Возникновение нарушений регуляции уровней Ca^{2+} в диабетическом сердце также было связано с дефектами в работе ионных каналов в сарколеммальной мембране: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, Na^+/H^+ -обменника, Ca^{2+} -каналов [52, 53]. В целом, эти субклеточные изменения по отношению к регуляции Ca^{2+} обмена способствуют увеличению внутриклеточной свободной концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Следует отметить, что митохондрии, по-видимому, изначально играют адаптивную роль в качестве Ca^{2+} -поглотителя, но чрезмерное использование длинноцепочечных жирных кислот в течение длительного периода времени приводит к усилению окислительного стресса, повреждению митохондрий и их функционирования в диабетическом сердце [5, 16, 54].

Из вышеизложенного обсуждения вытекает, что митохондрии играют важнейшую роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии [55] не только за счет того, что в норме они генерируют необходимое количество энергии в виде АТФ, потребляемого кардиомиоцитами для удовлетворения потребности сердца и сократительной способности [56, 57], но за счет того, что митохондрии являются источником активных форм кислорода [58, 59]. Избыточное количество катехоламинов может быть вовлечено в индукцию митохондриальной дисфункции и последующее развитие апоптоза при диабетической кардиомиопатии. Это подтверждается тем фактом, что

Рисунок 2
Механизмы, участвующие в возникновении окислительного стресса в миокарде при развитии диабетической кардиомиопатии

Picture 2
Mechanisms involved in the occurrence of oxidative stress in the myocardium during the development of diabetic cardiomyopathy



апоптоз клеток миокарда тесно связан с патогенезом диабетической кардиомиопатии.

Внутренний путь митохондриального апоптоза и аномальное деление и слияние митохондрий способствуют развитию диабетической кардиомиопатии [60]. Сообщалось, что β -адреномиметик изопротеренол (изопреналин) увеличивает экспрессию митохондриальных белков деления и уменьшает экспрессию белка митохондриального слияния, тем самым нарушая митохондриальную динамику и приводя к увеличению количества митохондриальных фрагментов [61]. Интересно, что, вызывая деградацию норадреналина (и серотонина), митохондриальный фермент моноаминоксидаза является мощным источником активных форм кислорода, и его активация приводит к повреждению митохондрий [62]. Есть предположение, что митохондриальная дисфункция, индуцируемая катехоламинами, ответственна за пагубные эффекты повышенных уровней катехоламинов, включая повреждение клеток, окислительный стресс и апоптоз [63, 64]. Действительно, сообщалось, что лечение крыс изопреналином приводит к повреждению митохондрий и открытию переходной поры проницаемости митохондрий, вызывая повышение проницаемости митохондриальных мембран. Напротив, ингибиторы проницаемости мембран митохондрий обеспечивают кардиопротективный эффект [63]. Следовательно, очевидно, что катехоламин-индуцированная митохондриальная дисфункция, а также последующая генерация активных форм кислорода и возникновение окислитель-

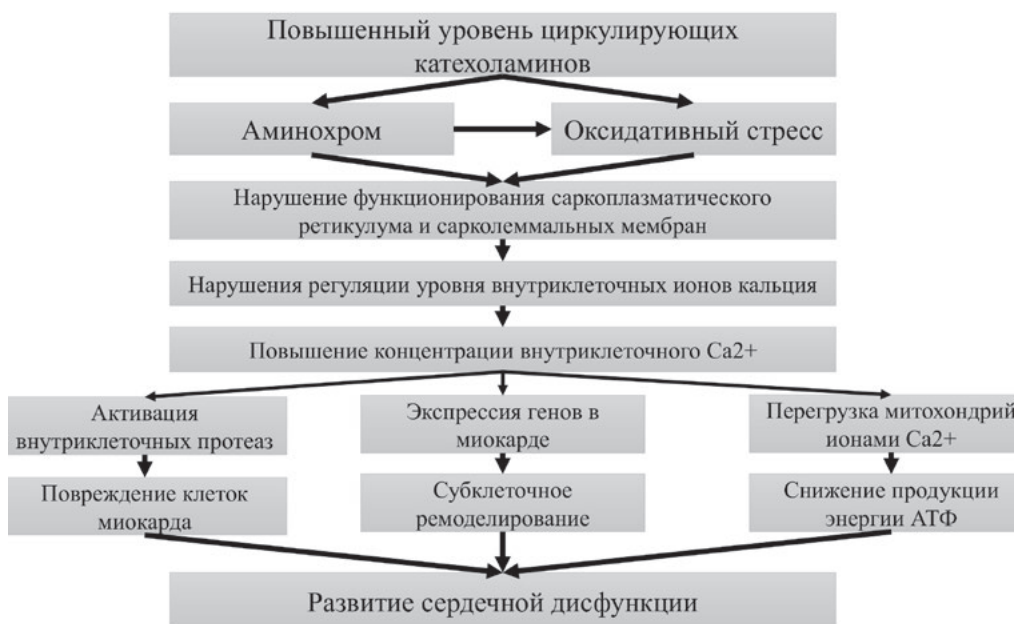
ного стресса приводят к апоптозу кардиомиоцитов и развитию диабетической кардиомиопатии. Соответственно, терапевтическое воздействие на эти пути может способствовать снижению риска развития сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом.

Давно известно, что изменения субклеточной морфологии и активности миокарда, в частности содержания белков и экспрессии генов, тесно связаны как с окислительным стрессом, так и с увеличением доступности внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} . Увеличение внутриклеточной свободной доступности Ca^{2+} , по-видимому, вызывает изменения в содержании белков и экспрессии генов путем активации протеаз, а также путем воздействия на генетический аппарат, в то время как окислительный стресс вызывает окисление функциональных групп различных внутриклеточных белков в дополнение к модификации генетического аппарата клетки (рис. 3). Такие неблагоприятные последствия окислительного стресса и увеличение количества внутриклеточного свободного Ca^{2+} в диабетическом сердце являются следствием чрезмерной продукции катехоламинов. Следует также отметить, что катехоламины способствуют эндотелиальной дисфункции, изменению продукции/высвобождения гормонов и сдвигу в метаболизме гладкомышечных клеток, что приводит к повреждению мелких артерий и капилляров (микроангиопатия) из-за гипергликемии и способствует развитию диабетической кардиомиопатии [18]. Эти факторы

Рисунок 3

Участие катехоламинов, продукта окисления катехоламинов (аминохрома) и окислительного стресса в индукции субклеточных нарушений, приводящих к сердечной дисфункции при диабете

The participation of catecholamines, a product of the oxidation of catecholamines (aminochrome) and oxidative stress in the induction of subcellular disorders leading to cardiac dysfunction in diabetes



могут действовать как самостоятельно, так и в комбинации, вызывая окислительный стресс, а также изменения в клеточной сигнализации и транскрипции генов, которые, в свою очередь, вызывают сужение сосудов и структурное ремоделирование коронарных артерий. Такие изменения в микроциркуляторном русле вызывают гипоперфузию миокарда, ослабляя энергетически выгодный аэробный метаболизм и, тем самым, снижают энергетический статус, что приводит к изменениям в регуляции уровней внутриклеточного Ca^{2+} , апоптозу и снижению сократительной силы сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сердечная дисфункция при сахарном диабете обусловлена дефектами энергетического обмена из-за нарушения функционирования митохондрий, а также значительными изменениями процессов транспорта кальция из-за нарушения функционирования ионных каналов саркоплазматического ретикулума и сарколеммальной мембраны. Согласно данным, представленным в этой статье,

сахарный диабет связан с активацией симпатической нервной системы и повышенными уровнями циркулирующих катехоламинов, а также с концентрациями норэпинефрина в самом миокарде. Это приводит к увеличению образования продуктов окисления катехоламинов, а также к образованию других окислителей, что в конечном итоге приводит к окислительному стрессу. Вполне вероятно, что возникший на фоне избытка катехоламинов окислительный стресс, в свою очередь, приводит к субклеточному ремоделированию и нарушениям регуляции внутриклеточных уровней ионов кальция, которые участвуют в развитии сердечной дисфункции при сахарном диабете. Соответствующая антиоксидантная терапия потенциально может быть полезной для ослабления течения диабетической кардиомиопатии или ее профилактики.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Notkins AL. The causes of diabetes. *Sci. Am.* 1979; 241(5): 62-73. DOI: 10.1038/scientificamerican1179-62.
3. Regan TJ, Ahmed S, Haider B, Moschos C, Weisse A. Diabetic cardiomyopathy: experimental and clinical observations. *N J Med.* 1994; 91(11): 776-778. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808691>.
4. Christlieb AR. Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanisms and treatment. *Am J Cardiol.* 1973; 32(4): 592-606. DOI: 10.1016/s0002-9149(73)80051-7.
5. Dhalla NS, Pierce GN, Innes IR, Beamish RE. Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus. *Can J Cardiol.* 1985; 1(4): 263-281. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3850773>.
6. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med.* 1980; 302(7): 384-388. DOI: 10.1056/NEJM198002143020706.
7. Regan TJ. Congestive heart failure in the diabetic. *Annu Rev Med.* 1983; 34: 161-168. DOI: 10.1146/annurev.me.34.020183.001113.
8. Shah S. Cardiomyopathy in Diabetes Mellitus. *Angiology.* 1980; 31(7): 502-504. DOI: 10.1177/000331978003100710.
9. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018; 122(4): 624-638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
10. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018; 9: 1514. doi: 10.3389/fphys.2018.01514.
11. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019; 124(1): 121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
12. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(12): 2368-2374. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.033.
13. Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res.* 1998; 40(2): 239-247. DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00186-2.
14. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(5): 816-823. DOI: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.
15. Dhalla NS, Rangi S, Zieroth S, Xu YJ. Alterations in sarcoplasmic reticulum and mitochondrial functions in diabetic cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2012; 17(3): 115-120.
16. Dhalla NS, Takeda N, Rodriguez-Leyva D, Elimban V. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(1): 87-99. DOI: 10.1007/s10741-013-9385-8.
17. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17(4): 291-306. DOI: 10.1016/s0022-2828(85)80130-9.
18. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(1): 25-33. DOI: 10.1007/s10741-013-9378-7.

19. Dhalla KS, Rupp H, Beamish RE, Dhalla NS. Mechanisms of alterations in cardiac membrane Ca²⁺ transport due to excess catecholamines. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996; 10 Suppl 1: 231-238. DOI: 10.1007/bf00120492.
20. Dhalla NS. Formation of Aminochrome Leads to Cardiac Dysfunction and Sudden Cardiac Death. *Circ Res.* 2018; 123(4): 409-411. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313416.
21. Fushimi H, Inoue T, Kishino B, Nishikawa M, Tochino Y, Funakawa S, et al. Abnormalities in plasma catecholamine response and tissue catecholamine accumulation in streptozotocin diabetic rats: a possible role for diabetic autonomic neuropathy. *Life Sci.* 1984; 35(10): 1077-1081. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90072-9.
22. Hilsted J. Autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal and metabolic studies. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1980; 238: 139-144.
23. Paulson DJ, Light KE. Elevation of serum and ventricular norepinephrine content in the diabetic rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1981; 33(3): 559-562.
24. Neubauer B, Christensen NJ. Norepinephrine, epinephrine, and dopamine contents of the cardiovascular system in long-term diabetics. *Diabetes.* 1976; 25(1): 6-10. DOI: 10.2337/diab.25.1.6.
25. Hilsted J, Madsbad S, Krarup T, Sestoft L, Christensen NJ, Tronier B, Galbo H. Hormonal, metabolic, and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1981; 30(8): 626-633. DOI: 10.2337/diab.30.8.626
26. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol.* 1959; 67(4): 443-455.
27. Ganguly PK, Dhalla KS, Innes IR, Beamish RE, Dhalla NS. Altered norepinephrine turnover and metabolism in diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 1986; 59(6): 684-693. DOI: 10.1161/01.res.59.6.684.
28. Ganguly PK, Beamish RE, Dhalla KS, Innes IR, Dhalla NS. Norepinephrine storage, distribution, and release in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol.* 1987; 252(6 Pt 1): E734-739. DOI: 10.1152/ajpendo.1987.252.6.E734.
29. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya.* 2019; 59(11): 66-75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414. Russian (Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека //Кардиология. 2019. Т. 59, № 11. С. 66-75.)
30. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(2): 13-23. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13-23.)
31. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(2): 24-35. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 24-35.)
32. Behonick GS, Novak MJ, Nealley EW, Baskin SI. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol.* 2001; 21 Suppl 1: S15-22. DOI: 10.1002/jat.793.
33. Costa VM, Carvalho F, Bastos ML, Carvalho RA, Carvalho M, Remiao F. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases. *Curr Med Chem.* 2011; 18(15): 2272-2314. DOI: 10.2174/092986711795656081.
34. Dhalla KS, Ganguly PK, Rupp H, Beamish RE, Dhalla NS. Measurement of adrenolutin as an oxidation product of catecholamines in plasma. *Mol Cell Biochem.* 1989; 87(1): 85-92. DOI: 10.1007/bf00421086.
35. Hasková P1, Kovarikova P, Koubkova L, Vavrova A, Mackova E, Simunek T. Iron chelation with salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone protects against catecholamine autoxidation and cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50(4): 537-549. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.004.
36. Haskova P1, Koubkova L, Vavrova A, Mackova E, Hruskova K, Kovarikova P, et al. Comparison of various iron chelators used in clinical practice as protecting agents against catecholamine-induced oxidative injury and cardiotoxicity. *Toxicology.* 2011; 289(2-3): 122-131. DOI: 10.1016/j.tox.2011.08.006.
37. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol.* 2005; 77(5): 598-625. DOI: 10.1189/jlb.1204697.
38. MacFarlane NG, Miller DJ. Effects of the reactive oxygen species hypochlorous acid and hydrogen peroxide on force production and calcium sensitivity of rat cardiac myofilaments. *Pflugers Arch.* 1994; 428(5-6): 561-568. DOI: 10.1007/bf00374578.
39. Singal PK, Yates JC, Beamish RE, Dhalla NS. Influence of reducing agents on adrenochrome-induced changes in the heart. *Arch Pathol Lab Med.* 1981; 105(12): 664-669.
40. Chen AF1, Chen DD, Daiber A, Faraci FM, Li H, Rembold CM, Laher I. Free radical biology of the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123(2): 73-91. DOI: 10.1042/CS20110562.
41. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism.* 1995; 44(3): 363-368. DOI: 10.1016/0026-0495(95)90167-1.
42. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes.* 1987; 36(9): 1014-1018. DOI: 10.2337/diab.36.9.1014.
43. Fonseca VA, Stone A, Munshi M, Baliga BS, Aljada A, Thusu K, et al. Oxidative stress in diabetic macrovascular disease: does homocysteine play a role? *South Med J.* 1997; 90(9): 903-906. DOI: 10.1097/00007611-199709000-00008.

44. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes*. 1990; 39(11): 1420-1424. DOI: 10.2337/diab.39.11.1420.
45. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*. 1987; 245(1): 243-250. DOI: 10.1042/bj2450243.
46. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 1982; 47(5): 412-426.
47. Kakkar R, Mantha SV, Kalra J, Prasad K. Time course study of oxidative stress in aorta and heart of diabetic rat. *Clin Sci (Lond)*. 1996; 91(4): 441-448. DOI: 10.1042/cs0910441.
48. Mak DH, Ip SP, Li PC, Poon MK, Ko KM. Alterations in tissue glutathione antioxidant system in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 1996; 162(2): 153-158. DOI: 10.1007/bf00227543.
49. Corder DW, Heyliger CE, Beamish RE, Dhalla NS. Defect in the adrenergic receptor-adenylate cyclase system during development of catecholamine-induced cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1984; 107(3): 537-542. DOI: 10.1016/0002-8703(84)90097-8.
50. Golfman LS, Takeda N, Dhalla NS. Cardiac membrane Ca²⁺-transport in alloxan-induced diabetes in rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 31 Suppl: S73-S77. DOI: 10.1016/0168-8227(96)01233-8.
51. Lopaschuk GD, Tahiliani AG, Vadlamudi RV, Katz S, McNeill JH. Cardiac sarcoplasmic reticulum function in insulin- or carnitine-treated diabetic rats. *Am J Physiol*. 1983; 245(6): H969-76. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.6.H969.
52. Heyliger CE, Prakash A, McNeill JH. Alterations in cardiac sarcolemmal Ca²⁺ pump activity during diabetes mellitus. *Am J Physiol*. 1987; 252(3 Pt 2): H540-544. DOI: 10.1152/ajpheart.1987.252.3.H540.
53. Makino N, Dhalla KS, Elimban V, Dhalla NS. Sarcolemmal Ca²⁺ transport in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Am J Physiol*. 1987; 253(2 Pt 1): E202-207. DOI: 10.1152/ajpendo.1987.253.2.E202.
54. Pierce GN, Dhalla NS. Heart mitochondrial function in chronic experimental diabetes in rats. *Can J Cardiol*. 1985; 1(1): 48-54.
55. Ansari M, Gopalakrishnan S, Kurian GA. Streptozotocin-induced type II diabetic rat administered with nonobesogenic high-fat diet is highly susceptible to myocardial ischemia-reperfusion injury: An insight into the function of mitochondria. *J Cell Physiol*. 2019; 234(4): 4104-4114. DOI: 10.1002/jcp.27217.
56. Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 22(17): 1545-1562. DOI: 10.1089/ars.2015.6293.
57. Martín-Fernández B, Gredilla R. Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordr)*. 2016; 38(4): 225-238. DOI: 10.1007/s11357-016-9933-y.
58. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2018; 1859(9): 940-950. DOI: 10.1016/j.bbabi.2018.05.019.
59. Kiyuna LA, Albuquerque RPE, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira JCB. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med*. 2018; 129: 155-168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019.
60. Zhao Y, Ponnusamy M, Dong Y, Zhang L, Wang K, Li P. Effects of miRNAs on myocardial apoptosis by modulating mitochondria related proteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(4): 431-440. DOI: 10.1111/1440-1681.12720.
61. Xue RQ, Sun L, Yu XJ, Li DL, Zang WJ. Vagal nerve stimulation improves mitochondrial dynamics via an M3 receptor/CaMKK β /AMPK pathway in isoproterenol-induced myocardial ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(1): 58-71. DOI: 10.1111/jcmm.12938.
62. Santin Y, Sicard P, Vigneron F, Guilbeau-Frugier C, Dutaur M, Lairez O, et al. Oxidative Stress by Monoamine Oxidase-A Impairs Transcription Factor EB Activation and Autophagosome Clearance, Leading to Cardiomyocyte Necrosis and Heart Failure. *Antioxid Redox Signal*. 2016; 25(1): 10-27. DOI: 10.1089/ars.2015.6522.
63. Izem-Meziane M, Djerdjouri B, Rimbaud S, Caffin F, Fortin D, Garnier A, et al. Catecholamine-induced cardiac mitochondrial dysfunction and mPTP opening: protective effect of curcumin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(3): H665-674. DOI: 10.1152/ajpheart.00467.2011.
64. Sahu BD, Anubolu H, Koneru M, Kumar JM, Kuncha M, Rachamalla SS, Sistla R. Cardioprotective effect of embelin on isoproterenol-induced myocardial injury in rats: possible involvement of mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Life Sci*. 2014; 107(1-2): 59-67. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.04.035.



Статья поступила в редакцию 17.03.2020 г.

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,
г. Чебоксары, Россия

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
г. Москва, Россия

НЕЙРОГЕННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Цель исследования – разработать усовершенствованную авторскую теорию этиологии и патогенеза язвенной болезни.

Материал и методы: Для разработки авторского взгляда на этиологию и патогенез язвенной болезни обработано около 40 различных публикаций и проанализированы результаты собственных исследований.

Результаты. Следовательно, нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБ желудка и 12-перстной кишки весьма оптимально объясняет причинно-следственные связи у больного ЯБ, допуская варианты превалирования в том или в другом случае фактора невроза или местных генетических факторов. Однако, очевидно другое, что лишь сочетание нейрогенного фактора с генетически измененной реактивностью гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы. Разработанная нами теория язвенной болезни как болезни, относящейся к психосоматической патологии, позволяет предложить эффективную терапию, включая и препараты с психокорректирующим действием.

Ключевые слова: язва желудка; язва двенадцатиперстной кишки; нейрогенно-генетические факторы; невроз; *Helicobacter pylori*

Ivanov L.N., Kolotilova M.L.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia,
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

NEUROGENE-GENETIC FACTORS AND MECHANISMS DEVELOPMENT OF ULCER DISEASE

Purpose of the study – to develop an improved author's theory of the etiology of the pathogenesis of peptic ulcer.

Materials and methods. In order to develop the author's views on the etiology and pathogenesis of peptic ulcer treated with about 40 different publications and analyzed the results of their own research.

Results. Therefore, genetic theory of neurogenic etiology and pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer 12 highly optimized explain causal relationships ulcer patient, allowing variations in the prevalence or otherwise of neurosis factor or local genetic factors. However, obviously other things that only a combination of neurogenic factor genetically altered reactivity of the gastroduodenal system (the presence of the target organ) causes chronic ulcers. Developed-tannaya our theory of peptic ulcer disease, a disease related to psychosomatic pathology allows to develop effective therapies including drugs with psihokorregiruyuschim action.

Key words: gastric ulcer; duodenal ulcer; neurogenic; genetic factors; neurosis; *Helicobacter pylori*

Целью работы является усовершенствование ранее разработанной авторской теории этиологии и патогенеза язвенной болезни. Язвенная болезнь является одной из важнейших проблем современной теоретической и клинической медицины в связи с высокой заболеваемостью и осложнениями, инвалидизацией организма, а также неоднозначностью этиологических и патогенетических механизмов развития.

Первая авторская теория этиологии и патогенеза язвенной болезни была опубликована нами в 2005 году [1].

Распространенность болезней органов пищеварения находится на 3-м месте после болезней органов дыхания и кровообращения, при этом выявляется тенденция к их росту, а 60 % страдающих этими заболеваниями относятся к лицам трудоспособного возраста [2].

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью от язвенной болезни, проблема язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является не только медицинской, но и важной медико-социальной проблемой [3, 4].

Колосов А.С. и Мильчаков Д.Е. [5] установили, что стоимость одного курса лечения неосложненной язвенной болезни составляет около 1000 рублей. Общая стоимость диагностики и лечения язвенной болезни составляет 8447 рублей.

В литературе существует ряд теорий этиологии и патогенеза язвенной болезни: теория Ашоффа (теория механического повреждения слизистой оболочки); воспалительная теория; пептическая теория Бернарда; теория стойкой ишемии слизистой оболочки; нервно-трофическая теория; висцеро-висцеральная теория; кортико-висцеральная теория Быкова и Курцина; эндокринная теория;

Корреспонденцию адресовать:

ИВАНОВ Леонид Николаевич
E-mail: pathfiz46@mail.ru

Информация для цитирования:

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. Нейрогенно-генетические факторы и механизмы развития язвенной болезни // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 19-28.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10004

клапанная теория Витебского; бактериальная теория и т.д.

Как известно, язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в механизме которого лежат сложные изменения нервных, гипоталамо-гипофизарных, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых и местных гастродуоденальных процессов, приводящих к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. В свою очередь, возникающий язвенный дефект представляет собой источник раздражения интерорецепторов, поддерживающий нарушение нейро-гормональной регуляции. Таким образом, возникающий «порочный круг» обуславливает хроническое течение язвенной болезни [6-8].

Одно из представлений об альтерации слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки в патофизиологии сложилось на основе учения о роли нервной системы в регуляции метаболических и трофических процессов, обеспечивающих структурную целостность и физиологическое (функциональное) состояние клетки, ткани и органа [8, 9]. В формировании такого взгляда основную роль сыграли концепция И.П. Павлова «о трофической функции нервной системы», учение Л.А. Орбели «об адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы» [10] и учение П.К. Анохина «о функциональных системах» [11].

Роль гипоталамуса, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки исследовалась рядом ученых [12, 14, 15].

Следовательно, многие ученые считают, что система гипоталамус-гипофиз-надпочечники играет существенную роль в развитии нарушений регуляции и возникновении дистрофических поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, однако, как нам кажется, многие механизмы такого влияния остаются до конца не изученными.

В патогенезе ЯБ всегда имеет место вегетативная дистония с повышением тонуса парасимпатического отдела нервной системы [7]. В механизмах развития язвенной болезни имеет место не только повышение тонуса парасимпатического нерва, но и снижение тонуса симпатических нервов, что может вызывать гиперплазию желудочных желез с гиперсекрецией и одновременным нарушением трофики повышено функционирующей слизистой оболочки желудка [14, 15]. Попытка с достоверностью судить о характере изменений вегетативного тонуса у больных ЯБ с использованием вегетативных индексов, электрокоагулограммы, данных желудочной секреции, электрогастрограммы (ЭГГ) дала противоречивые

результаты [16, 17]. По данным индекса Кердо, у больных ЯБДПК чаще выявлялась ваготония, а по данным индекса минутного объема кровотока – симпатикотония. У больных ЯБЖ оба эти теста чаще выявляли ваготонию. В то же время данные ЭГГ и электрокоагулографии указывали на значительное симпатическое влияние.

Как известно, в начале эмоциональный статус реализуется, главным образом, через нервные стимулы, поступающие в гипоталамус от коры головного мозга, ретикулярной формации и лимбической системы. Считается, что первым медиатором, запускающим такую реакцию, является ацетилхолин, а дальнейшая реализация стрессорной реакции происходит нейрогенными и гормональными путями [14]. Симпатическая и парасимпатическая подзоны ретикулярной формации размещены на разных уровнях ЦНС [16, 17]. Через каждую из них замыкается своя группа адаптационных колец, ориентированная на свою группу эффекторных аппаратов. Для каждого вида рецепторов свойственно свое адаптационное рефлекторное кольцо. Ретикулярные нейроны, способные к аутохтонной активности, являются источниками постоянного фонового сигнала в обоих каналах вегетативной нервной системы. Каждая подзона ретикулярной формации и их микрозоны со своим спектром стимулирующих афферентных сигналов ориентированы на активацию своей группы эффекторных колец. Исходя из этого, целесообразно оценивать не общий вегетативный тонус, а составляющие его компоненты на различных органах и системах [17].

В повышении активности кислотно-пептического фактора, кроме блуждающих нервов, принимают участие гормоны желез внутренней секреции (АКТГ, кортизол, тироксин, инсулин и др.) и гастроинтестинальные гормоны (гистамин, гастрин, бомбезин), а также «субстанция Р» – физиологический активатор гастрина [14]. Агрессивное действие вышеназванных гормонов, как правило, проявляется в условиях снижения активности гормонов, ингибирующих желудочную секрецию. К таким гормонам относятся соматостатин, глюкагон, кальцитонин, половые гормоны, секретин, холецистокинин, урогастрон, серотонин, простагландины, а также эндogenous опиоиды-энкефалины и эндорфины.

С момента открытия в 1983 г. пилорических кампилобактеров (*Campylobacter pylori*), в настоящее время их именуют *Helicobacter pylori* (НР), развернулись широкомасштабные исследования в рамках инфекционной теории этиологии язвенной болезни желудка [17]. Как известно, участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке являются клеточной мишенью для НР. По экспериментальным данным, образование очагов желудоч-

Сведения об авторах:

ИВАНОВ Леонид Николаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия. E-mail: pathfiz46@mail.ru

КОЛОТИЛОВА Марина Леонидовна, врач-гастроэнтеролог, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологии, ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия.

ной метаплазии в двенадцатиперстной кишке удаётся путем долговременного орошения его слизистой оболочки соляной кислотой. Считается, что интенсификация кислотной продукции в желудке и длительная ацидификация двенадцатиперстной кишки вызывает развитие в ней очагов желудочной метаплазии, создающих условия ее заселения НР.

Несмотря на обилие разработок и теорий язвенной болезни, у половины НР-негативных больных язвенной болезнью нет никакого объяснения генеза заболевания [17]. Хеликобактериоз при ЯБ может быть диагностирован не чаще, чем у 2/3 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а при ЯБ желудка – у 2/5 всех больных. Таким образом, заключает автор, говорить о 100 % инфицированности больных ЯБ бактериями не приходится, инфекция НР выступает в роли местного фактора, влияющего на слизистую оболочку извне и активизирующего фактора агрессии. Авторы данной статьи склонны придерживаться этого мнения, т.е. НР рассматривается лишь как патогенетическое звено, возникающее на фоне снижения местного иммунитета и других альтерирующих факторов в гастродуоденальной системе.

Тот факт, что инвазия желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori* не вызывает развития язвенного процесса, как и, например, большой процент случаев заболевания гастритом без язвы при наличии НР, является убедительным свидетельством того, что НР не является этиологическим фактором развития язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Об этом свидетельствует ряд исследований [3, 18]. В настоящее время экспериментальной модели язвенной болезни с введением *H. pylori* нет [1].

По данным А.А. Сошиной с соавт. [4], язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) ассоциирована с *H. pylori* у 22,7 % больных, а ЯБДПК – у 80,9 % больных. Жернакова Н.И. [19], исследуя клинику, патогенез и терапию больных пожилого возраста с язвенной болезнью, установила, что из 178 больных 147 страдали язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *H. pylori*, а у 31 пациента инфекция не выявлена. При этом, отмечает автор, инфекция отягощает течение язвенной болезни. Ведущими показателями, гарантирующими благоприятное течение болезни, являются ликвидация *H. pylori* и нормализация нейроэндокринного статуса.

По нашим данным [20], у больных ЯБ в стадии обострения концентрация кортизола выше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$).

По некоторым литературным данным [18], ассоциированность ЯБ с *H. pylori* составляет 70-80 % дуоденальных и 50-60 % желудочных язв. Мы счи-

таем, необходимо четко понимать, что ассоциация никак не означает причинность.

В настоящее время ни одна из теорий патогенеза язвенной болезни (ЯБ) не охватывает многообразия вовлеченных функций и их сдвигов, приводящих к развитию язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке [17]. Поэтому разностороннее изучение физиологических процессов, происходящих в организме больного ЯБ в различные фазы течения болезни, на фоне различных методов его лечения, является актуальным. Терапия, продолжает автор [17], с учетом современных «Стандартов качества диагностики и лечения болезней органов пищеварения» (Пр. МЗ РФ № 125 от 17.04.98 г.), может реально повлиять только на местные факторы патогенеза ЯБ – на НР и пептический фактор.

Таким образом, приходится думать о существовании весьма многообразных механизмов развития язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Вероятно, ни один из названных механизмов не играет самостоятельной роли, определяющей формирование и хронизацию язвы желудка и 12-перстной кишки, и лишь их сочетание может определить нозологическую форму язвенного поражения слизистой оболочки [17, 21, 22].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для разработки и совершенствования авторского взгляда на этиологию и патогенез язвенной болезни обработано около 40 различных публикаций и анализированы результаты собственных исследований [1, 22, 23]. Творчески проанализирован ряд существующих в литературе взглядов и мнений относительно этиологии и патогенеза язвенной болезни. Оценена реальность их на фоне собственных мнений и взглядов, сложившихся в результате многолетней практической врачебной деятельности врача-гастроэнтеролога М.Л. Колотиловой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных, мы предлагаем усовершенствованную концепцию этиологии и патогенеза ЯБЖ под названием «нейрогенно-генетическая теория» (рис. 1) [1, 22, 23, 24].

Затяжное и хроническое перенапряжение нервно-психических процессов, возникающих под влиянием эмоциональных потрясений, хронического

Information about authors:

IVANOV Leonid Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, department of normal and pathological physiology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia. E-mail: pathfiz46@mail.ru

KOLOTILOVA Marina Leonidovna, gastroenterologist, doctor of medical sciences, professor, department of pathology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia.

стресса, разного рода конфликтных ситуаций, тяжелых жизненных ситуаций, хронических болезненных синдромов и других подобных процессов вызывает нарушение функциональных взаимоотношений коры головного мозга и подкорковых центров, а также центров вегетативной нервной системы. При этом происходит «растормаживание», возможно, и инертность некоторых вегетативных центров. Возникает нарушение вегетативной регуляции органов и систем органов: сердечно-сосудистой системы, дыхания, органов пищеварительного тракта, эндокринной системы и т.д. Причем, в зависимости от генетической и онтогенетической реактивности органа, системы органов или организма в целом, в каждом конкретном случае исходы такого психогенно-нервного влияния будут совершенно различными, то есть, возникновение соматического заболевания функционального или органического характера определяется патогенной функцией вегетативной нервной системы, «вышедшей» из-под контроля высшей нервно-психической деятельности, и особенностями генетически (онтогенетически) нарушенной реактивности органа или системы органов.

Таким образом, психогенно-нервные и вегетативно-висцеральные нарушения детерминируют нозологическую форму психосоматического заболевания вследствие нарушенной генетической или онтогенетической (перенесенные заболевания) органной реактивности. Данная наша концепция о роли нейрогенного фактора подтверждается известными литературными данными о том, что при экспериментальных неврозах образование язв у обезьян и собак отмечено в 15 % случаев, а у крыс — в 76 % случаев. Однако без генетического фактора язвенная болезнь не формируется.

По современным данным, отягощенная наследственность по ЯБ встречается в среднем у 30 % больных [17]. Это, прежде всего, увеличение обкладочных клеток в слизистой желудка, гипертонус *n. vagus*, гиперпродукция гастрина, гиперпродукция пепсина, дефицит мукополисахаридов (фукозы), дефицит секреторных IgA, Д-клеточная недостаточность желудка и 12-перстной кишки, снижение чувствительности обкладочных клеток к соматостатину, многие из которых передаются по аутосомно-доминантному типу. По литературным данным, органические генетические особенности также включают гиперплазию железистого эпителия желудка, сниже-

Рисунок 1
Этиология язвенной болезни
Picture 1
Etiology of peptic ulcer



ние секреции слизи железами, аномалию желудочных сосудов, нарушение метаболизма в железистых клетках желудка.

Загрова Т.А. с соавт. [25], исследуя конституциональные различия активности протеиназ и их ингибиторов при язвенной болезни на фоне контрольной группы (здоровые лица), пришли к выводу о том, что при ЯБ 12-перстной кишки определяются конституционно опосредованные различия в активности протеиназ и их ингибиторов в плазме крови, что может влиять на клиническое проявление и течение ЯБ.

Вероятность развития язвенной болезни также зависит от наследственного фактора [17]. При наличии язвенного анамнеза у кровных родственников первой степени родства язвы 12-перстной кишки возникают примерно в 3 раза чаще, а склонность передается по мужской линии. При этом генетически детерминированными бывают повышенная плотность париетальных клеток в слизистой оболочке желудка, чрезмерная активность продукции пепсиногена 1 и дефицит ингибиторов пепсина, фукогликопротеинов, избыточное освобождение гастрина на стимуляцию.

Следовательно, по нашему мнению, в результате затяжных и хронических нервно-психических

перенапряжений (неврозов) возникают нервно-вегетативные и нейроэндокринные (через вегетативную нервную систему) нарушения регуляции деятельности органов или системы органов, преимущественно, органа с генетически или онтогенетически нарушенной реактивностью, в данном случае желудка, то есть желудок становится органом-мишенью (рис. 2). Нервно-вегетативные и нейроэндокринные нарушения в регуляции морфофункциональной деятельности желудка в виде гипертонуса *p. vagus*, нестабильность адренергического влияния, гиперпродукции АКТГ, глюкокортикоидов, инсулина, тироксина, дефицита соматостатина, глюкагона, эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов), нарушения нервно-трофического обеспечения микроциркуляции, усугубляя и без того генетически или онтогенетически детерминированные особенности реактивности желудка в виде отклонений кислотно-пептического фактора, гиперпродукции гастрина, дефицита мукополисахаридов (фукозы), секреторных IgA, гастролина, а также D-клеточной недостаточности желудка, снижения чувствительности рецепторов обкладочных клеток к соматостатину, особенностей внутриклеточного метаболизма гастроцитов, дефицита защитных простагландинов, особенностей кровоснабжения желудка, вызывают язвенно-язвенную болезнь (рис. 2). Следует отметить и то, что расстройства динамических взаимоотношений корковых процессов и системы подкорковых вегетативных (преимущественно гипоталамических) центров также зависят от индивидуальных особенностей генетического или онтогенетического харак-

тера, и не только от интенсивности экстероцептивных, психогенных факторов.

Чернин В.В. [26, 27] считает, что включение в комплексную терапию язвенной болезни препаратов, нормализующих нейроэндокринные сдвиги, способствует ликвидации действия патогенетических факторов, существенно ускоряя сроки заживления и повышая процент рубцевания, снижая возникновение рецидивов болезни.

Маслова О.А. [28] пишет, что в 56 % случаев возникновению и обострению язвенной болезни предшествуют нервно-психические перегрузки. В связи с этим, в комплекс лечения, кроме антисекреторных и антибактериальных средств, включали нейролептик сульпирид по 200 мг/сутки в течение 14 дней с целью изучения его влияния на результаты лечения и тревожности больного. У больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью 12-перстной кишки в фазе обострения применение сульпирида в вышеуказанной дозе позволяет вдвое увеличить скорость появления красного рубца на месте язвенного дефекта.

Снижению резистентности клеток в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и 12-перстной кишки к *H. pylori* в периаульцерогенной зоне нами придается особое значение. Дело в том, что заражение *H. pylori* приводит к появлению воспалительного инфильтрата в СОЖ, а присутствие НР, как правило, сопровождается морфологическими признаками гастрита [2, 17]. Ген, кодирующий синтез особого белка (par A), активирующего нейтрофилы, выявлен у всех штаммов *H. pylori*. Следовательно, НР присуще специфическое каче-

Рисунок 2

Схема этиологии и патогенеза язвенной болезни желудка

Picture 2

Diagram of the etiology and pathogenesis of gastric ulcer



ство вызывать нейтрофильную инфильтрацию СОЖ. Аггезия НР к гастроицитам вызывает реорганизацию цитоскелета эпителиоцитов и ряд других изменений. При этом эпителиальные клетки отвечают на это продукцией цитокинов (интерлейкина-8) и некоторых других хемокинов. Как известно, эти цитокины также приводят к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов, развивая активную стадию воспаления. Активированные макрофаги секретируют интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Названные факторы повышают чувствительность рецепторов лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, продолжает привлекать в СОЖ новую волну клеток, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях. С нашей точки зрения, этот процесс может иметь в каких-то случаях положительное, т.е. противовоспалительное, значение, укрепляя местный иммунитет. Может быть именно этим обстоятельством можно объяснить результаты исследования О.Л. Беловой и И.М. Беловой [29], которые пришли к выводу о том, что НР не причастен к ulcerogenezу, т.к. репарация язвенных дефектов слизистой принципиально не может протекать в присутствии этиологического или патогенетического фактора, а успешная эрадикация НР замедляет рубцевание язв СОЖ и 12-перстной кишки у больных язвенной болезнью. О значимости местной резистентности СОЖ в генезе и патогенезе ЯБ свидетельствуют данные С.Н. Базлова и Е.Н. Егоровой [30].

По мнению М.А. Бутова, общие и локальные нарушения вегетативного тонуса в сочетании с гиперкоагуляцией и местными нарушениями кровотока создают условия для кровоизлияний и некрозов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, снижая эффективность местных факторов защиты и резистентности [17]. Мы считаем, при состояниях хронического невроза весьма существенны изменения вегетативного тонуса, как общего, так и локального характера.

Маев И.В. с соавт. [31] исследовали распространенность вегетативных, тревожных и депрессивных нарушений у больных с язвенной болезнью и эффективность препарата тофизопама при лечении больных. Авторы обнаружили конституциональную вегетативную дисфункцию у 41 % больных. Тест Кельнера выявил депрессивное нарушение у 38 % больных. Тревожные нарушения выявлены у 82 % больных.

Как видно из рисунка 2, в патогенезе ЯБ, в повышении переваривающей способности желудочного сока существенную роль играет кальциевый стресс.

По мнению Г.Н. Крыжановского [13], к клеточным процессам, возникающим при патологическом стрессе, относятся: усиленный вход Ca^{2+} в клетку из внеклеточного пространства и его выход из клеточных депо (митохондрии и саркоплазматический ретикулум). Усиленный вход Ca^{2+} и неэффективность энергезависимой Ca^{2+} -АТФазы (насоса,

выкачивающего Ca^{2+} из клетки) приводит к неконтролируемой перегрузке клетки кальцием. Это состояние можно определить как кальциевый стресс клетки. Кальциевый стресс клетки имеет весьма отрицательные последствия. Дело в том, что на париетальных клетках желудка имеются отдельные рецепторы для ацетилхолина (АЦХ), гистамина и гастрин [17, 32]. Роль регулятора уровня секреции ацетилхолина выполняет п. vagus, эффект его влияния реализуется через М-мускариновые рецепторы, имеющиеся на поверхности как париетальных, так и энтерохромаффиноподобных клеток (ECL). На этих клетках имеются также поверхностные рецепторы к гастрину. Выделение гастрин происходит из G-клеток под влиянием пищевого фактора. Реализация действия как ацетилхолина, так и гастрин в обоих типах клеток (ECL и париетальных) опосредуется через увеличение уровня ионов внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). В первом случае результатом их действия является выделение гистамина, во втором – стимуляция секреции HCl париетальными клетками желудка. Как известно, гистамин, выделяющийся ECL и действующий на H_2 -рецепторы, реализует свое влияние через систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [32]. Ацетилхолин и гастрин действуют на желудочную кислую секрецию путем повышения уровня ионизированного Ca^{2+} в цитоплазме париетальных клеток [14]. Кроме того, при патологическом стрессе возникает чрезмерная активация липаз, нерегулируемое усиление процессов свободно-радикального окисления (СРО), что ведет к окислительному стрессу клетки. Происходит повышение содержания внутриклеточных свободных жирных кислот, повреждение клеточных мембран и митохондрий, энергетический дефект, нарушение деятельности энергезависимых насосов и другие нарушения внутриклеточного гомеостаза [13].

Таким образом, следствием хронического патологического стресса являются кальциевый стресс клетки, окислительный стресс клетки, замыкающиеся в «порочные круги», что приводит, в свою очередь, к чрезмерной активации пептического фактора, спазму мелких кровеносных сосудов в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперкоагуляции с микротромбообразованием и, соответственно, ишемии.

Существенное нарушение микроциркуляции в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, а именно в желудке и 12-перстной кишке возникает из-за большого количества в них сосудистых альфа-адренорецепторов. Безусловно, такие нарушения микроциркуляции с локальной ишемией способствуют язвенным поражениям желудка и 12-перстной кишки. По данным Б.Р. Гельфанда с соавт. [33], локальная ишемия слизистой оболочки желудка сопровождается избыточным аномальным синтезом оксида азота, радикалов O_2 , цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

Соколова Г.Н. с соавт. [34] считают, что нарушение кровообращения в СОЖ является одним из основных патологических факторов образования эрозий и язв. Основным фактором агрессии является гипоксия и связанные с ней трофические нарушения в СОЖ и СОДПК, а также изменения в сосудистой системе. Развитие гипоксически-дистрофических изменений при язвенной болезни желудка, считает автор, связано с нарушением центральной и периферической гемодинамики.

По данным М.А. Осадчук и М.М. Осадчук [35], в момент образования язвы желудка имеет место выраженный дефицит эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР). Считается, что продукция соляной кислоты реализуется через ген роста *Egr1*, блокирующий СЭФР, что приводит к ухудшению кровоснабжения СОЖ и формированию пептического дефекта.

Язвы 12-перстной кишки в 1,5 раза чаще возникают и склонны к более тяжелому течению у лиц с группой крови 0(I) Rh⁺, наличием в крови НЛА-антигенов (В₅, В₁₅, В₃₅) [36].

Склянская О.А. [37] условно делит патогенетические факторы ЯБ на общие и местные. К общим факторам она относит те или иные нарушения нервной и гормональной регуляции деятельности гастродуоденальной системы, к местным — различные нарушения соотношения между факторами агрессии желудочного сока и факторами защиты СОЖ.

Осадчук М.А. с соавт. [38] считают, что ЯБДПК у пациентов молодого и среднего возраста возникает и рецидивирует на фоне высокой активности факторов агрессии, а у пациентов пожилого возраста регистрируются нарушения нейрогуморальной регуляции, влияющие на активность факторов агрессии при одновременном снижении эффективности защитных реакций СОЖ.

Следовательно, нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБ желудка и 12-перстной кишки весьма оптимально объясняет причинно-следственные связи у больного ЯБ, допуская варианты преваляирования в том или в другом случае фактора невроза или местных генетических факторов. Однако очевидно, что лишь сочетание нейрогенного фактора с генетически измененной реактивностью гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы. В подтверждение нашей концепции О.Л. Белова и И.М. Белова [39] отмечают, что, несмотря на признание роли *H. pylori* в развитии язвенной болезни у людей, по сей день нет научно обоснованного доказательства такой причинности. Тем более, отмечают авторы, *H. pylori* является лишь минорным членом микробиоты желудка. Из огромного кислотоустойчивого микробиоценоза на долю *H. pylori* приходится около 1 % численности всех видов бактерий, а в СОЖ присутствуют около 60 видов бактерий.

Еще одним убедительным подтверждением объективности нейрогенно-генетической теории этиологии ЯБ являются данные Н.А. Куделькиной и Е.П. Тарасенко, которые считают, что учет базовой психологической реактивности человека необходим для решения вопросов профилактики, индивидуального лечения и прогноза больных ЯБДПК. Очевидность роли нейрогенного фактора в генезе ЯБ подтверждается экспериментальной моделью язвы желудка внутрибрюшинной инъекцией адреналина крысам в дозе 2-3 мг/кг массы.

Следует заметить, что стандарты лечения язвенной болезни в целом основаны на решающей роли хеликобактерий в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. С точки зрения роли психонейрогенных и генетических факторов в этиологии язвенной болезни следовало бы включать в стандарт лечения препараты с психокорректирующим действием, такие как нейрорептигики, анксиолитики и лекарства с общим седативным действием, как часть этиотропной терапии. Такой подход должен существенно повышать эффективность комплексной терапии, ускоряя сроки заживления и рубцевания язв, снижая рецидивы болезни, и повышать результативность первичной и вторичной профилактики язвенной болезни.

Что касается генетической терапии, как части этиотропной, то это вопрос будущего гастроэнтерологии и генной терапии. Однако мы считаем, что без успешной генетической терапии невозможно добиться полного исключения хронизации ЯБ и ее рецидивов.

ВЫВОДЫ

1. Бактериальная теория этиологии и патогенеза язвенной болезни не раскрывает всю сущность ее генеза и не имеет экспериментальных доказательств.

2. Согласно бактериальной теории этиологии язвенной болезни, антибактериальная терапия больных является этиотропной терапией, однако, согласно нейрогенно-генетической теории, она представляет собой патогенетическую терапию.

3. Нейрогенно-генетическая теория язвенной болезни, как психосоматической патологии, предполагает в качестве этиотропной терапии лечение больных психокорректирующими препаратами с учетом генетических особенностей организма.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ivanov LN, Kolotilova ML. Neurogenic and genetic causes and mechanisms of development of peptic ulcer. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2005; 4: 13-18. Russian (Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. Неврогенные и генетические причины и механизмы развития язвенной болезни //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 4. С. 13-18.)
2. Ivashkin VT, Rapoport SI. The decision of the board of the Ministry of Health is the way to solve the urgent problems of gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 30. Russian (Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. Решение коллегии МЗ – путь к решению актуальных задач гастроэнтерологии //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5 S23. С. 30.)
3. Kirilenko TB, Kirilenko MG. Temporary disability of patients with peptic ulcer. *Zdravoohranenie RSFSR*. 1989; 1: 23-26. Russian (Кириленко Т.Б., Кириленко М.Г. Временная нетрудоспособность больных язвенной болезнью //Здравоохранение РСФСР. 1989. № 1. С. 23-26.)
4. Soshina AA, Sergeeva VV, Zinyaeva TV. Clinical features and prognosis in patients examined in medical and social expertise bureaus due to peptic ulcer disease. *Kazan medical journal*. 2013; 94(1): 124-127. Russian (Сошина А.А., Сергеева В.В., Зиняева Т.В. Особенности клинической картины и прогноз у пациентов, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в связи с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки //Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 1. С. 124-127.)
5. Kolosov AS, Milchakov DE. Economic feasibility of nutrition in the format of the prevention of ulcer on the example Kirov. *International Research Journal*. 2016; 5-5(47): 150-152. Russian (Колосов А.С., Мильчаков Д.Е. Экономическая целесообразность правильного питания в формате профилактики язвенной болезни на примере города Кирова //Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 5-5(47). С. 150-152.)
6. Boger MM. Peptic ulcer. Novosibirsk, 1986. 256 p. Russian (Богер М.М. Язвенная болезнь. Новосибирск, 1986. 256 с.)
7. Vasilenko VH, Grebenev AL, Sheptulin AA. Peptic ulcer. M.: Medicine, 1987. 288 p. Russian (Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987. 288 с.)
8. Piper D, Hent I, Hear T. The healing rate of chronic gastric ulcer in patients admitted to hospital *Scand. J. Gastroenter*. 1980; 15(1): 113-117.
9. Golikov SN, Dolgo-Saburov VB, Elaev NR, et al. Cholinergic regulation of cell biochemical systems. M., 1985. 319 p. Russian (Голиков С.Н., Долго-Сабуров В.Б., Елаев Н.Р. и др. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. М., 1985. 319 с.)
10. Orbeli LA. Lectures on the physiology of the nervous system. M.-L.: 1938; 312 p. Russian (Орбели Л.А. Лекции по физиологии нервной системы. М.-Л.: 1938. 312 с.)
11. Anohin PK. Essays on the physiology of functional systems. M.: 1975. 447 p. Russian (Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: 1975. 447 с.)
12. Baranova MN, Chernosvitov EV. Clinical features of neurosis-like conditions in various neurotic diseases. Tbilisi, 1990. 235 p. Russian (Баранова М.Н., Черноsvитов Е.В. Клинические особенности невротоподобных состояний при различных невротических заболеваниях. Тбилиси, 1990. 235 с.)
13. Kryzhanovsky GN. Introduction to General Pathophysiology. M. 2000; 71. Russian (Крыжановский Г.Н. Введение в общую патофизиологию. М., 2000. 71 с.)
14. Polak DM, Blum SR, Rait NA, Batler AG. Physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. M., 1989. 320 p. Russian (Поллак Д.М., Блум С.Р., Райт Н.А., Батлер А.Г. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. М., 1989. 320 с.)
15. Sonnenberg A, Muller-Lisner S. Prediction of duodenal ulcer nealing a relapse. *Gastroenterology*. 1981; 81(5): 1061-1067.
16. Loginov AS, Arbuzov VG. Secretion of cortisol and growth hormone in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Therapeutic Archive*. 1988; 2: 15-17. Russian (Логинов А.С., Арбузов В.Г. Секреция кортизола и гормона роста у больных язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки //Терапевтический архив. 1988. № 2. С. 15-17.)
17. Butov MA. On the etiology and pathogenesis of peptic ulcer. *Gastroenterology*. 2003; 5: 5-9. Russian (Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни //Гастроэнтерология. 2003. № 5. С. 5-9.)
18. Gorshkov AN, Vyakov MYu, Ivanchenko TV. The frequency of infection with *Helicobacter pylori* in erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 27. Russian (Горшков А.Н., Бяков М.Ю., Иванченко Т.В. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 27.)
19. Zhernakova NI. Clinical neuroimmunoendocrinology of peptic ulcer in the elderly. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; 23(2): 88-89. Russian (Жернакова Н.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23, № 2. С. 88-89.)

20. Kokurkin GV, Ivanov LN, Semenov VD et al. Reactivity of an organism under the influence of laser puncture on the healing of gastroduodenal ulcers. *Scientific and practical aspects of modern immunology and allergology: theses of the I Congress of immunologists and allergologists of Chuvashia*. Cheboksary, 1991. P. 60. Russian (Кокуркин Г.В., Иванов Л.Н., Семенов В.Д. и др. Реактивность организма при воздействии лазеропунктурой на заживление gastroduodenальных язв //Научно-практические аспекты современной иммунологии и аллергологии: тезисы I съезда иммунологов и аллергологов Чувашии. Чебоксары, 1991. С. 60.)
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56: 772-781.
22. Ivanov LN, Kokurkin GV. A look at the etiology of gastric ulcer. *Actual issues of surgery of gastric ulcer and duodenal ulcer: Materials of the 3rd resp. conf. surgeons of the Chuvash SSR*. Cheboksary, 1992. P. 6-7. Russian (Иванов Л.Н., Кокуркин Г.В. Взгляд на этиологию язвенной болезни желудка //Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки: Материалы 3-й респ. конф. хирургов Чувашской ССР. Чебоксары, 1992. С. 6-7.)
23. Kolotilova ML, Ivanov LN. Peptic ulcer. Cheboksary, 2006. 116 p. Russian (Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Язвенная болезнь. Чебоксары, 2006. 116 с.)
24. Grigoryev PA. Peptic ulcer of the stomach and duodenum. M., 1986. 222 p. Russian (Григорьев П.А. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. М., 1986. 222 с.)
25. Zagromova TA, Akbasheva OE, Tsygolnik MD. Constitutional differences in the activity of proteinases and their inhibitors in peptic ulcer disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 29. Russian (Загროмова Т.А., Акбашева О.Е., Цыгольник М.Д. Конституциональные различия в активности протеиназ и их ингибиторов при язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 29.)
26. Chernin VV. Peptic ulcer. Tver: RIC TGMA, 2000. 287 p. Russian (Чернин В.В. Язвенная болезнь. Тверь: РИЦ ТГМА, 2000. 287 с.)
27. Chernin VV. Violations of neuroendocrine regulation in the pathogenesis of peptic ulcer and ways of their correction. Materials of the IX Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology. Application 1*. 2009. P. 111-112. Russian (Чернин В.В. Нарушения нейроэндокринной регуляции в патогенезе язвенной болезни и пути их коррекции. Материалы IX съезда научного общества гастроэнтерологов России //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Приложение 1. 2009. С. 111-112.)
28. Maslova OA. Clinical and statistical study of the prevalence of gastric ulcer and duodenal ulcer and its treatment tactics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; (1): 89-90. Russian (Маслова О.А. Клинико-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 1. С. 89-90.)
29. Belova OL, Belova IM. *Helicobacter pylori* accelerates the healing process of ulcers of the gastric and duodenal mucosa. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 65. Russian (Белова О.Л., Белова И.М. *Helicobacter pylori* ускоряет процесс рубцевания язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 65.)
30. Bazlov SN, Egorova EN. The use of bifilis in the treatment of relapse of peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 20. Russian (Базлов С.Н., Егорова Е.Н. Применение бифилиза в лечении рецидива язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 20.)
31. Maev IV, Dicheva DT, Petrova EG. Study of the psychological status features in patients with peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2005; 15(5S26): 31. Russian (Маев И.В., Дичева Д.Т., Петрова Е.Г. Исследование особенности психологического статуса у больных язвенной болезнью //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2005. Т. 15, № 5S26. С. 31.)
32. Shirmer BD, Scott-Jones R. Peptic ulcer disease. *Invest Radiol*; 1987; 22: 437-446.
33. Gelfand BR, Guryanov VA, Martinov AN et al. Prevention of stress damage to the gastrointestinal tract in patients in clinical conditions. *Consilium medicum. Gastroenterologiya. Hirurgiya*. 2005; 7(6): 464-467. Russian (Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в клинических состояниях //Consilium medicum. Гастроэнтерология. Хирургия. 2005. Т. 7, № 6. С. 464-467.)
34. Sokolova GN, Komarov BD, Potapova VB et al. Treatment of gastric ulcer in the elderly. *Abstracts of the V Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia*. M., 2005. P. 157-158. Russian (Соколова Г.Н., Комаров Б.Д., Потапова В.Б. и др. Лечение язвенной болезни желудка у лиц пожилого возраста //Тезисы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России. М., 2005. С. 157-158.)
35. Osadchuk MA, Osadchuk MM. The role of epithelial cells secreting vascular endothelial growth factor, pancreatic polypeptide and glucagon in ulcerogenesis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2013; 23(5S42): 87. Russian (Осадчук М.А., Осадчук М.М. Роль эпителиоцитов, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, панкреатический полипептид и глюкагон в ульцерогенезе //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2013. Т. 23, № 5S42. С. 87.)
36. Sipponen P. Peptic ulcer disease. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Ed. R. Whitehead. 2nd Edition. London: Churchill Livingston, 1995. P. 512-523.

37. Sklyanskaya OA. Digestive system diseases: classification. Stomach disease. Gastritis. Peptic ulcer /In: Pathology (course of lectures). M.: «Medicina», 2007. P. 345-362. Russian (Склянская О.А. Болезни органов пищеварительной системы: классификация. Болезни желудка. Гастрит. Язвенная болезнь /В кн. «Патология» (Курс лекций). М.: «Медицина», 2007. С. 345-362.)
38. Osadchuk MA, Kireeva NV, Islamova EA. Duodenal ulcer of various age groups: the role of diffuse neuroendocrine system in ulcerogenesis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2016; 26(5S48): 25-86. Russian (Осадчук М.А., Киреева Н.В., Исламова Е.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки различных возрастных групп: роль диффузной нейроэндокринной системы в ульцерогенезе //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2016. Т. 26, № 5S48). С. 25-86.)
39. Belova OL, Belova IM. The problem of «associated» infectivity of H. pylori in the genesis of peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2017; 27(5S50): 14. Russian (Белова О.Л., Белова И.М. Проблема «ассоциированной» инфекционности H. pylori в генезе язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2017. 27; 5S50: 14.)



Статья поступила в редакцию 28.01.2020 г.

Разумов А.С., Будаев А.В., Вавин Г.В., Радионов И.А., Сидорова О.Д., Ставицкий Е.Е.,
Раева Д.А., Будаев Ф.А., Мозес В.Г.

Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНИКИ ЭКСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Цель исследования – уменьшение механических и ишемических повреждений печени при эксплантации.

Материалы и методы. Выполнен эксперимент по эксплантации печени на 14 половозрелых беспородных кроликов обоего пола золотильным наркозом. В сравнении с традиционным методом эксплантации печени в предложенной технике были следующие отличия: мобилизация желудка и петель кишечника выполнялась со смещением их влево и вниз, что обеспечивало оптимальный доступ к мезентеральным венам и задней (нижней) полой вене; катетеризация воротной вены производилась через переднюю мезентеральную вену, что снижало риск экспульсии катетера; извлечение печени производилось в составе комплекса печень-диафрагма с использованием зажимов на диафрагме, что снижало риск травматизации органа; отмывание сосудистого русла печени от крови начиналось еще до полного завершения мобилизации органа и заканчивалось практически сразу после его извлечения, что уменьшало продолжительность первичной ишемии.

Во время эксплантации проводилось отмывание сосудистого русла печени от крови 0,9 % раствором хлорида натрия с добавлением гепарина (500 ЕД/кг) под давлением 20-35 мм рт. ст. антеградно по открытому контуру через катетер в воротной вене с оттоком через катетер в нижней полой вене до появления перфузата, в котором визуально не определялась кровь. Животные были разделены на 2 серии: 1-я серия (n = 6), которым отмывание проводилось при помощи нормотермической перфузии (раствор температурой $37 \pm 1^\circ\text{C}$); 2-я серия (n = 8), которым отмывание проводилось при помощи гипотермической перфузии (раствор температурой $3 \pm 1^\circ\text{C}$). После проведения хронометража животные из 1-й серии ранжировались на две подгруппы: «нормотермия 1» (n = 3), у которых хронометраж составил менее 25 минут; «нормотермия 2» (n = 3), у которых хронометраж составил более 25 минут.

Через 14 часов консервации печени проводилось ее гистологическое исследование.

Результаты. Экспериментальная апробация разработанного алгоритма эксплантации печени показала уменьшение трудоемкости и травматичности операции, которое выражалось в сокращении времени ее выполнения и в уменьшении морфологических изменений трансплантатов при последующей пролонгированной статической гипотермической консервации.

Ключевые слова: трансплантация печени; эксплантация; жизнеспособность трансплантатов печени; перфузия; нормотермия; гипотермия

Razumov A.S., Budaev A.V., Vavin G.V., Radionov I.A., Sidorova O.D., Stavickij E.E., Raeva D.A., Budaev F.A.,
Mozes V.G.

Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

LIVER EXPLANATION TECHNOLOGY OPTIMIZATION

Objective – to reduce mechanical and ischemic damage to the liver during explantation.

Materials and methods. An experiment was conducted on liver explantation on 14 sexually mature outbred rabbits of both sexes with zoetil anesthesia. In comparison with the traditional method of liver explantation, the proposed technique had the following differences: the mobilization of the stomach and intestinal loops was performed with their displacement to the left and down, which provided optimal access to the mesenteric veins and the posterior (inferior) vena cava; portal vein catheterization was performed through the anterior mesenteric vein, which reduced the risk of catheter expulsion; liver extraction was performed as part of the liver-diaphragm complex using clamps on the diaphragm, which reduced the risk of organ trauma; The washing of the vascular bed of the liver from the blood began even before the complete completion of the mobilization of the organ and ended almost immediately after its extraction, which reduced the duration of primary ischemia.

During explantation, the vascular bed of the liver was washed from the blood with a 0.9 % sodium chloride solution with the addition of heparin (500 ME/kg) under a pressure of 20-35 mmHg antegrade along an open circuit through a catheter in the portal vein with an outflow through the catheter in the inferior vena cava until a perfusate appears in which blood was not visually detected. The animals were divided into 2 series: 1st series (n = 6), which were washed using normothermic perfusion (solution at $37 \pm 1^\circ\text{C}$); 2nd series (n = 8) with which washing was carried out using hypothermic perfusion (solution with a temperature of $3 \pm 1^\circ\text{C}$). After 14 hours of liver preservation, its histological examination was performed.

Results. Experimental testing of the developed liver explantation algorithm showed a decrease in the laboriousness and invasiveness of the operation, which was expressed in a reduction in the time of its implementation and in a decrease in morphological changes in the transplants during subsequent prolonged static hypothermic preservation.

Key words: liver transplantation; explantation; viability of liver transplantates; perfusion; normothermia; hypothermia

Корреспонденцию адресовать:

РАЗУМОВ Александр Сергеевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-28-39. E-mail: de-na@yandex.ru

Иформация для цитирования:

Разумов А.С., Будаев А.В., Вавин Г.В., Радионов И.А., Сидорова О.Д.,
Ставицкий Е.Е., Раева Д.А., Будаев Ф.А., Мозес В.Г. Оптимизация техни-
ки эксплантации печени // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 29-34.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10005

Одной из актуальных проблем современной трансплантологии является своевременное обеспечение всех нуждающихся пациентов жизнеспособными и функционально активными трансплантатами [1]. Ежегодно до 25 % очередников умирают, так и не дождавшись трансплантата [2]. Успех трансплантации печени напрямую зависит от качества печеночного трансплантата, поэтому дефицит донорских органов обусловлен не столько отсутствием самих органов, сколько сложностью сохранения жизнеспособности печени на всех этапах трансплантации, в том числе при изъятии (эксплантации) ее у донора [3].

Основными повреждающими факторами при эксплантации печени являются механические, ишемические и перфузионные, которые во многом обусловлены анатомическими особенностями расположения и кровоснабжения печени. Дополнительными факторами, влияющими на качество донорской печени при ее эксплантации, считаются не всегда адекватная последовательность выделения органа, перевязки и катетеризации сосудов; неправильный температурный и скоростной режимы отмывания печени от крови. В свою очередь, повреждения печени при эксплантации могут потенцировать развитие новых ишемических и реперфузионных повреждений при последующей консервации и имплантации трансплантата [4]. Поэтому во всем мире идет активный поиск новых техник и методик эксплантации печени, позволяющих минимизировать указанные риски.

Цель исследования — уменьшение механических и ишемических повреждений печени при эксплантации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 14 половозрелых беспородных кроликах обоего пола массой $2,9 \pm 0,38$ кг под золотильным наркозом (45 мг/кг вне-

брюшинно) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Протокол исследования одобрен Комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Отмывание сосудистого русла печени от крови во время эксплантации проводилось 0,9 % раствором хлорида натрия с добавлением гепарина (500 ЕД/кг) под давлением 20-35 мм рт. ст. антеградно по открытому контуру через катетер в воротной вене с оттоком через катетер в нижней полой вене до появления перфузата, в котором визуально не определялась кровь.

Животные были разделены на 2 серии:

1-я серия ($n = 6$), в которой отмывание сосудистого русла печени от крови проводилось раствором с температурой $37 \pm 1^\circ\text{C}$ — нормотермическая перфузия;

2-я серия ($n = 8$), в которой отмывание сосудистого русла печени от крови проводилось раствором с температурой $3 \pm 1^\circ\text{C}$ — гипотермическая перфузия.

Всем животным выполнялись основные этапы операции:

1. Лапаротомия. Оперативный доступ «мерседес» [5] (рис. 1).

2. Выделение нижней полой и воротных вен.

3. Катетеризация нижней полой и воротной вен. Перфузия печени.

4. Эксплантация печени.

После вскрытия брюшной полости (рис. 2) петли кишечника и желудок аккуратно отводили влево и вниз (рис. 3), что позволяло освободить подпеченочное пространство и визуализировать нижнюю полую и воротную вены, которые выделяли и подводили под них лигатуры (рис. 4).

Воротную вену катетеризировали через переднюю (верхнюю) мезентериальную вену, что позволяло надежно фиксировать катетер, избежать мани-

Сведения об авторах:

РАЗУМОВ Александр Сергеевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биохимии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: de-na@yandex.ru

ВАВИН Г.В., канд. мед. наук, руководитель ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; зам. глав. врача по лабораторной диагностике, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: okb-lab@yandex.ru

БУДАЕВ А.В., доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Ворошилова 22а, 650029, Россия. Телефон 8 (384) 273-28-39, E-mail: kemsma@kemsma.ru

РАДИОНОВ И.А., доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemsma@kemsma.ru

СИДОРОВА О.Д., доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemsma@kemsma.ru

СТАВИЦКИЙ Е.Е., студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: kemsma@kemsma.ru

РАЕВА Д.А., студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: kemsma@kemsma.ru

БУДАЕВ Ф.А., аспирант, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemsma@kemsma.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

Рисунок 1
Оперативный доступ
Picture 1
Online access



Рисунок 2
Вскрытие брюшной полости
Picture 2
Dissection of the abdominal cavity



Рисунок 3
Иммобилизация петель кишечника и желудка
Picture 3
Immobilization of intestinal and stomach loops

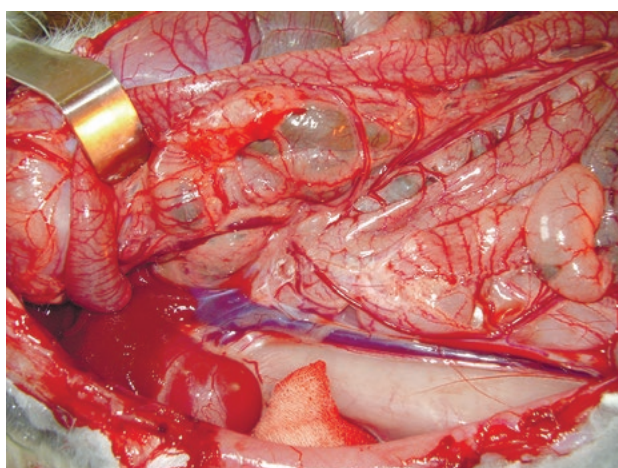
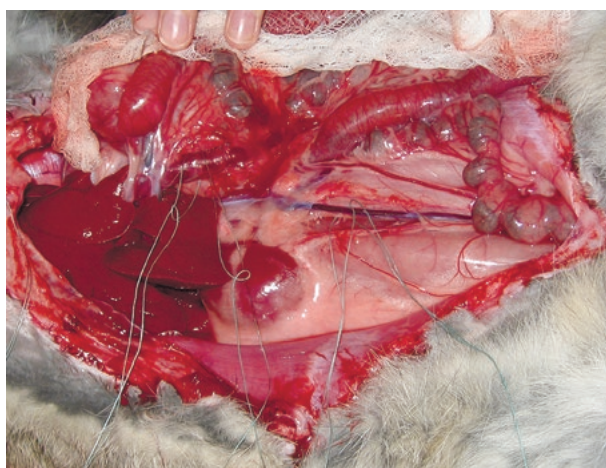


Рисунок 4
Визуализация и выделение сосудов
Picture 4
Vascular imaging and isolation



Information about authors:

RAZUMOV Alexander Sergeevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: de-na@yandex.ru

VAVIN G.V., candidate of medical sciences, head of the central research laboratory, Kemerovo State Medical University; deputy chief physician for laboratory diagnostics, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: okb-lab@yandex.ru

BUDAEV A.V., doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

RADIONOV I.A., doctor of medical sciences, docent, professor of the department of hospital surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

SIDOROVA OD, doctor of medical sciences, professor, head of the department of histology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

STAVITSKY E.E., 5th year student of the faculty of medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

RAEVA D.A., 5 year student of the faculty of medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

BUDAEV F.A., graduate student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

пуляций в области ворот печени и, тем самым, ограничить ее механические повреждения и риск кровотечений. После катетеризации воротной вены незамедлительно катетеризировали заднюю (нижнюю) полую вену (рис. 5) и начинали отмывание сосудистого русла печени от крови.

Сразу же после начала перфузии вскрывали грудную клетку и перевязывали грудной отдел задней полую вены и аорту. Избегая механических воздействий на печень, завершали ее мобилизацию, производили отсечение грудинной и реберной частей диафрагмы. На оставшуюся часть диафрагмы накладывали зажимы, с помощью которых смещали ее каудально и обнажали ножки диафрагмы; после их пересечения комплекс печень-диафрагма извлекался (рис. 6).

После извлечения завершали отмывание печени от крови и через катетер в воротной вене заполняли сосудистое русло печени охлажденным раствором кустодиола. Затем погружали печень в раствор кустодиола и хранили при температуре $3 \pm 1^\circ\text{C}$ до последующих исследований [6].

При оценке хронометража продолжительности первичной ишемии печени при выполнении предложенной техники эксплантации печени первой фиксажной точкой являлось начало перевязки и катетеризации воротной вены, второй фиксажной точкой являлось заполнение сосудистого русла печени кустодиолом. Замеры времени производились независимым наблюдателем сборачательным способом с помощью секундомера – наблюдатель по фиксажным точкам засекал время и заносил показания секундомера в статистическую карту. Полученные значения продолжительности операции записывались в хронометражный вариационный ряд.

После проведения хронометража животные из 1-й серии ранжировались на две подгруппы: «нормотермия 1» ($n = 3$), у которых хронометраж составил менее 25 минут; «нормотермия 2» ($n = 3$), у которых хронометраж составил более 25 минут.

Через 14 часов статической гипотермической консервации из краевой и центральной части правой латеральной доли печени производился забор материала для гистологического исследования (рис. 7). Срезы окрашивались гематоксилин-эозином, исследование материала проводилось под 1000-кратным увеличением.

Описание количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, описано средней величиной и среднеквадратическим отклонением ($M \pm \delta$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность первичной ишемии печени (время от перевязки и катетеризации воротной вены до заполнения сосудистого русла печени кустодиолом) при выполнении предложенной техники эксплантации составила $22,33 \pm 4,67$ мин.

Рисунок 5

Катетеризация воротной и задней (нижней) полых вен
Picture 5
Catheterization of the portal and posterior (inferior) vena cava

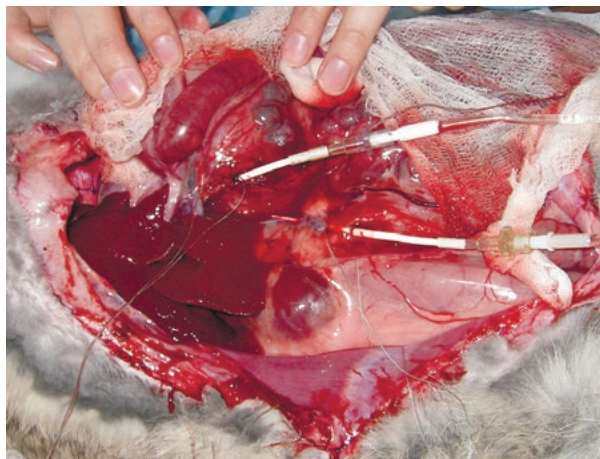


Рисунок 6

Извлечение комплекса печень-диафрагма
Picture 6
Extraction of the liver-diaphragm complex



Результаты проведенного эксперимента показали, что, по сравнению с традиционными методами, предложенная техника сопровождалась меньшей трудоемкостью и травматичностью операции и механическим воздействием на печень [7-9]. Это достигалось двумя факторами.

Во-первых, за счет мобилизации желудка и петель кишечника со смещением их влево и вниз обеспечивался оптимальный доступ к мезентериальным венам и задней (нижней) полую вену.

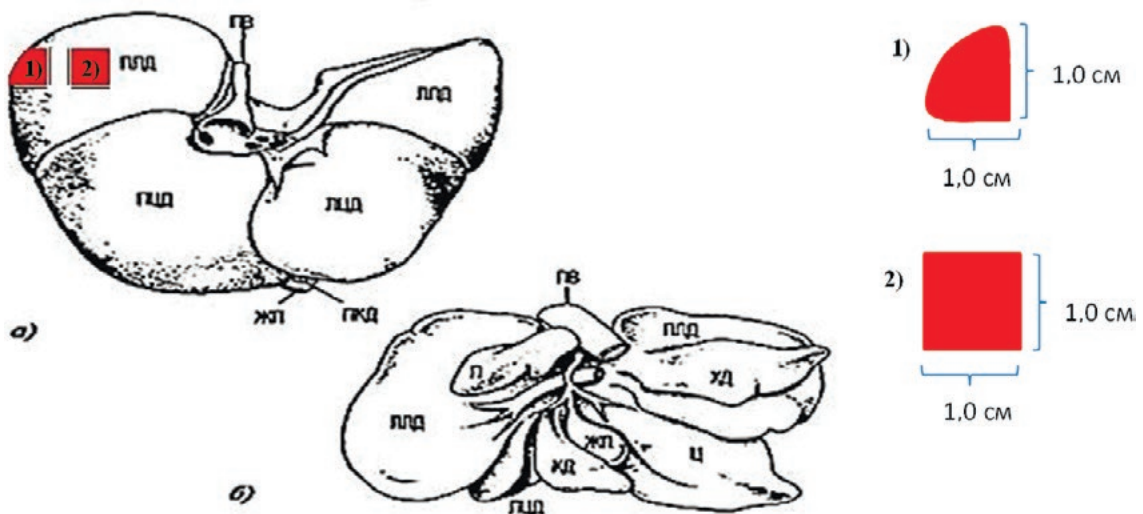
Во-вторых, катетеризация воротной вены из-за ее анатомических особенностей (малая протяженность, прочная связь с жировой клетчаткой, содержащей множество мелких сосудов) сопряжена с техническими трудностями ее выделения, высоким риском травматизации сосудистой стенки и ворот печени. Малая протяженность воротной вены не позволяет надежно фиксировать катетер, который

Рисунок 7

Локализация участков забора материала для гистологического исследования

Picture 7

Localization of material sampling sites for histological examination



Примечание (Note): а) диафрагмальная поверхность печени (diaphragmatic surface of the liver); б) висцеральная поверхность печени (the visceral surface of the liver); ПВ – полая вена (vena cava); ЖП – желчный пузырь (gall bladder); ПКД – правая квадратная доля (the right square fraction); ПЦД – правая центральная доля (the right central lobe); ПЛД – правая латеральная доля (the right lateral lobe); ЛЦД – левая центральная доля (the left central lobe); ЛЛД – левая латеральная доля (the left lateral lobe); ПД – папиллярная доля (papillary lobe); КД – квадратная доля (square fraction); ХД – хвостатая доля (caudate lobe). Забор материала (sampling of material): 1. краевой участок ПЛД (the regional section of the PLD) (п); 2. центральный участок ПЛД (the central section of the PLD) (ц)

может легко выйти из вены, особенно при извлечении печени. Предлагаемая катетеризация воротной вены через переднюю мезентеральную вену позволяет минимизировать эти риски.

В-третьих, извлечение печени в составе комплекса печень-диафрагма с использованием зажимов на диафрагме позволяет практически полностью исключить механические воздействия хирурга на печень.

В-четвертых, отмывание сосудистого русла печени от крови начинается еще до полного завершения мобилизации печени и заканчивается практически сразу после ее извлечения, что позволяет существенно уменьшить продолжительность первичной ишемии органа.

Результаты морфологического исследования печени (табл.) показали, что использование для отмывания сосудистого русла печени от крови охлажденного раствора ($3 \pm 1^\circ\text{C}$) позволяет уменьшить морфологические изменения в трансплантате печени при пролонгированной статической гипотермической консервации в кустадиоле по сравнению с нормотермической перфузией при эксплантации.

Однако это происходит только при одинаковой продолжительности первичной ишемии. При уменьшении времени нормотермической перфузии («нормотермия 1») морфологические изменения менее

выражены по сравнению с таковыми после более продолжительной гипотермической перфузии.

ВЫВОДЫ

1. Применение предложенной техники алгоритма эксплантации печени позволяет уменьшить трудоемкость и травматичность операции, совместить два этапа – извлечения печени и ее отмывку от крови, уменьшить морфологические изменения трансплантатов при последующей пролонгированной статической гипотермической консервации.

2. Извлечение печени с участком диафрагмы при помощи зажимов позволяет исключить механические воздействия на орган со стороны хирурга.

3. Гипотермическая перфузия печени при эксплантации уменьшает морфологические изменения в печени по сравнению с нормотермической, но решающее значение имеет уменьшение продолжительности первичной ишемии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Таблица
Морфологическая характеристика микропрепаратов печени
Table
Morphological characteristics of liver micropreparations

№	Балочно-радиарное строение	Некроз/Апоптоз	Клеточный отек	Липофусцин	Двухядерные гепатоциты	ЦВ	ПД	ПТ
Гипотермия								
ц	стертое	нет/нет	группами	отдельные	множество	да	умеренное расширение	да
п	чёткое	нет/нет	группами	отдельные	группами	да	слабо выраженное расширение	да
Нормотермия 1								
ц	стёрто	нет/да	сплошь	отдельные	множество	да	умеренно выраженное расширение	да
п	мозаичность	нет/да	сплошь в очаге	нет	нет	да	выраженное расширение	да
Нормотермия 2								
ц	чёткое	нет/нет	единичные	нет	нет	да	слабо выраженное расширение	да
п	чёткое	нет/нет	нет	нет	группами	да	слабо выраженное расширение	да

Примечание (Note): ЦВ – центральная вена (расширена/запустевшая) [central vein (expanded/launched)]; ПД – пространство Диссе [Disse space]; ПТ – портальный тракт (расширен/запустевший) [portal path (expanded/launched)]; ц – центральный участок правой латеральной доли печени [the central section of the right lateral lobe of the liver]; п – краевой (периферический) участок [marginal (peripheral) section].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- ZHiv A, Shilov V, Afonin V, Bulanova K, Lobanyuk L, Alekseenko O, Zabelo O. Innovative preservative solution for vascular surgery. *Science and innovation*. 2015; 11(153): 68-72. Russian (Жив А., Шилов В., Афонин В., Буланова К., Лобанюк Л., Алексеев О., Забело О. Инновационный консервирующий раствор для сосудистой хирургии // Наука и инновации. 2015. № 11(153). С. 68-72.)
- Bagnenko SF, Reznik ON, Skvortsov AE, Lopota AV, Gryaznov NA, Kharlamov VV. The relevance of normothermic perfusion of the liver ex vivo during transplantation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015; 174(2): 124-129. Russian (Багненко С.Ф., Резник О.Н., Скворцов А.Е., Лопота А.В., Грязнов Н.А., Харламов В.В. Актуальность нормотермической перфузии печени ex vivo при трансплантации // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174, № 2. С. 124-129.)
- Bellomo R, Suzuki S, Marino B, Starkey GK, Chambers B, Fink MA, et al. Normothermic extracorporeal perfusion of isolated porcine liver after warm ischaemia: a preliminary report. *Crit Care Resusc*. 2012; 14(3): 173-176.
- Bellomo R, Marino B, Starkey G, Wang BZ, Fink MA, Zhu N, et al. Normothermic extracorporeal human liver perfusion following donation after cardiac death. *Crit Care Resusc*. 2013; 15(2): 78-82.
- Demirbas T, Bulutcu F, Dayangac M, Yaprak O, Guler N, Oklu L, et al. Which incision is better for living-donor right hepatectomy? *Transplant Proc*. 2013; 45(1): 218-221.
- Krasnov OA, Krasnov KA, Sokharev AS. et al. A method of preservation of the liver during transplantation. RU patent No. 2482674. 2013. Russian (Краснов О.А., Краснов К.А., Сохарев А.С. и др. Способ консервации печени при трансплантации. Патент РФ № 2482674. 2013.)
- Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology. *HPB Surg*. 2012; 2012: 176723. doi: 10.1155/2012/176723.
- Belyaev AM, Kotiv BN, Soloviev IA, Gafton GI, Senchik KYu, Vasilchenko MV, et al. Isolated hepatic perfusion in test. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2016; 11(1): 59-63. Russian (Беляев А.М., Котив Б.Н., Соловьёв И.А., Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю., Васильченко М.В. и др. Изолированная перфузия печени в эксперименте // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. Т. 11, № 1. С. 59-63.)
- Bobrova MM, Safonova LA, Agarova OI, Krashennnikov ME, Shagidulin MY, Agapov II. Liver Tissue Decellularization as a Promising Porous Scaffold Processing Technology for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Modern technologies in medicine*. 2015; 7(4): 6-13. Russian (Боброва М.М., Сафонова Л.А., Агапова О.И., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю., Агапов И.И. Децеллюляризация ткани печени как перспективная технология получения пористого матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 4. С. 6-13.)

Статья поступила в редакцию 19.02.2020 г.

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А.
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора,
НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
г. Новосибирск, Россия

КОНЦЕПЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ И ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Представлен анализ генно-молекулярных и биохимических маркеров раннего развития и неблагоприятного течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде. Приведены результаты изучения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR у больных с ранними и поздними сроками развития вибрационной болезни. Проведен анализ показателей биоцидности нейтрофилов в зависимости от сроков формирования вибрационной болезни с целью прогностической оценки течения заболевания в послеконтактном периоде.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; профессиональные заболевания; генно-молекулярные маркеры.

Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Maksimov V.N., Nesina I.A.

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
Novosibirsk Research Institute of Hygiene,
Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk,
Russia

THE CONCEPT OF INDIVIDUAL RISK IN THE FORMATION AND FEATURES OF THE COURSE OF VIBRATION DISEASE

The analysis of gene-molecular and biochemical markers of early development and adverse course of vibration disease in the post-contact period is presented. The results of studying the frequencies of genotypes and alleles of the rs11562975 polymorphism of the TRPM8 gene, rs1801133 (C677T) of the MTHFR gene in patients with early and late development of vibration disease are presented. The analysis of indicators of neutrophil biocidity depending on the timing of the formation of vibration disease for the purpose of predicting the course of the disease in the post-contact period.

Key words: vibration disease; occupational diseases; genetic and molecular markers.

Одним из актуальных направлений медицины труда является изучение закономерностей и механизмов влияния на человека факторов окружающей и производственной среды, формирования и течения профессиональных заболеваний как индикаторной патологии [1, 2].

Исследование влияния вибрации на организм сохраняет медико-социальную значимость, несмотря на некоторое снижение уровней воздействия вредных производственных факторов на работников. Вибрационная болезнь (ВБ) имеет значительный удельный вес в структуре профессиональной заболеваемости, является полисиндромным заболеванием, в развитии которого задействованы разнообразные патогенетические механизмы. Клинические проявления стойкие и часто приводят к утрате трудоспособности и инвалидности больных [3, 4].

В настоящее время считается доказанным, что риск развития профессиональных заболеваний зависит не только от интенсивности воздействующих факторов, но и от индивидуальных особенностей организма работающих [5, 6]. Индивидуальная

реактивность определяется наследственностью, конституцией, полом, возрастом, влиянием среды.

В последние годы сделаны серьезные достижения в области клинической генетики: разработаны новые методы ранней диагностики, лечения и профилактики наследственных и врожденных болезней. С каждым годом появляются новые сведения о роли наследственных факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний [7, 8].

Целый спектр современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний [9-12]. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявить среди работающих группы лиц повышенного риска к отдельным заболеваниям и разрабатывать меры своевременной профилактики.

Однако, изучение генно-молекулярных маркеров развития и течения профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде остается актуальной задачей. Лица, имеющие индивидуальную неодинаковую чувствительность к факторам производствен-

Корреспонденцию адресовать:

СМИРНОВА Елена Леонидовна,
630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52,
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
Тел: +7-913-737-60-82. E-mail: smelel@mail.ru

Информация для цитирования:

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А. Концепция индивидуального риска в формировании и особенностях течения вибрационной болезни // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 35-41.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10006

ной среды отличаются по метаболическому статусу в период восстановления после ухода из профессии. Анализ генетических и биохимических маркеров позволит прогнозировать характер течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде для разработки схем наблюдения и реабилитации.

Цель исследования — провести анализ генетических маркеров у больных с разными сроками формирования вибрационной болезни для прогнозирования течения заболевания в послеконтактном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено обследование 331 мужчины, средний возраст которых составил $48,8 \pm 7,7$ лет. Среди них: 81 человек больные ВБ с различными сроками развития заболевания, 200 человек — группа контроля (здоровые доноры) и 50 человек — группа сравнения (рабочие, имеющие контакт с вибрацией). Стаж работы в контакте с вибрацией колебался от 7 до 32 лет (средний стаж $16,8 \pm 3,7$ лет). Лица, контактирующие с локальной вибрацией, представлены следующими профессиональными группами: обрубщики, формовщики, горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), заточники, клепальщики, слесари-сборщики. Работающие в контакте с общей вибрацией: водители карьерного большегрузного автотранспорта, машинисты бульдозеров, машинисты буровых станков, машинисты экскаваторов.

Обследованные больные вибрационной болезнью были разделены на две группы в зависимости от индивидуальной чувствительности к воздействию производственной вибрации (по срокам развития вибрационной болезни): заболевшие в ранние сроки (до 15 лет работы в условиях производственной вибрации — «неустойчивые») и заболевшие в поздние сроки (через 15 лет и более работы в условиях производственной вибрации — «устойчивые»).

Для анализа генетических маркеров изучали частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR.

Состояние окислительного метаболизма нейтрофилов оценивалось нами с помощью НСТ-теста, а именно процента активных клеток и индекса активности нейтрофилов (ИАН) в спонтанном (с-НСТ)

и индуцированном зимозаном (и-НСТ) НСТ-тесте.

Экстракция ДНК из венозной крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование делеционного полиморфизма генов проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Важное значение в патогенезе ВБ имеют сосудистые нарушения, связанные с прямым повреждающим действием вибрации на сосуды, их микротравматизацией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с формированием нейрогуморальных, нейрогормональных и рефлекторных нарушений, которые приводят к микроциркуляторным, метаболическим и гипоксическим расстройствам. При контакте с вибрацией отмечается снижение температурной, болевой и вибрационной чувствительности.

В адаптации человека к температуре внешней среды важная роль принадлежит терморцепторам, являющимся первичным звеном термочувствительности. У человека клонированы несколько генов, кодирующих рецепторы, охватывающие широкий диапазон температур.

При изучении полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 было получено, что в группе больных ВБ преобладал генотип GG и встречался в 76,5 %, генотип GC — в 23,5 %, а генотип CC отсутствовал.

Частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,11$).

При сравнении группы больных ВБ с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 достоверных различий не получено (табл. 1).

На следующем этапе анализа мы разделили группу с вибрационной болезнью на «устойчивых» лиц и «неустойчивых». Оказалось, что генотип GC встречается значительно чаще в группе лиц с ранними сроками развития заболевания, по сравнению с устойчивыми (40,9 % и 16,9 %, соответственно, $p = 0,038$). Отношение шансов обнаружить носите-

Сведения об авторах:

СМИРНОВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; профессор, отдел образования, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: smelel@mail.ru

ПОТЕРЯЕВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; гл. науч. сотрудник, отдел гигиенических исследований, ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия. E-mail: ngi@niig.su

МАКСИМОВ Владимир Николаевич, доктор мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: niitpm.office@gmail.com

НЕСИНА Ирина Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; ведущий науч. сотрудник, отдел гигиенических исследований, ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия. E-mail: ngi@niig.su

ля генотипа GC в группе подверженных лиц в 3,4 раза выше, по сравнению с группой устойчивых (95% ДИ 1,1-10,1). Данные представлены в таблице 2.

Изучение состояния окислительного метаболизма нейтрофилов проводили с помощью НСТ-теста. До 90 % биоцидности зависит от активных форм кислорода (АФК). Нитросиний тетразолий (НСТ)

Таблица 1
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 в контрольной группе и в группе с вибрационной болезнью

Table 1

Frequencies of genotypes and alleles of the TRPM8 gene polymorphism rs11562975 in the control group and in the group with vibration disease

Генотипы	Контроль		ВБ	
	n	%	n	%
GG	168	84,0	62	76,5
GC	31	15,5	19	23,5
CC	1	0,5		
Достоверность различий, p			0,241	
Аллели	%		%	
G	91,8		88,3	
C	8,2		11,7	
Двусторонний тест Фишера			0,201	
Отношение шансов			1,5	
95% ДИ ОШ			0,8-2,7	

Примечание (Note): ОШ – отношение шансов (odds ratio), ДИ – доверительный интервал (confidence interval).

Таблица 2
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 в группе с вибрационной болезнью

Table 2

Frequencies of genotypes and alleles of the rs11562975 polymorphism of the TRPM8 gene in the group with vibration disease

Генотипы	Вибрационная болезнь			
	Устойчивые		Неустойчивые	
	n	%	n	%
GG	49	83,1	13	59,1
GC	10	16,9	9	40,9
Двусторонний тест Фишера			0,038	
Отношение шансов			3,4	
95 % ДИ ОШ			1,1-10,1	
Аллели	%		%	
G	91,5		79,5	
C	8,5		20,5	
Двусторонний тест Фишера			0,05	
Отношение шансов			2,8	
95% ДИ ОШ			1,04-7,4	

Примечание (Note): ОШ – отношение шансов (odds ratio), ДИ – доверительный интервал (confidence interval).

Information about authors:

SMIRNOVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; professor, department of education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. E-mail: smelel@mail.ru

POTERYAEVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; chief researcher, department of hygienic research, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia. Email: ngi@niig.su

МАКСИМОВ Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. Email: niitpm.office@gmail.com

NESINA Irina Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; leading researcher, department of hygienic, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia. Email: ngi@niig.su

перехватывает электроны, освободившиеся при окислении, и превращается из желтой растворимой формы в растворимый темно-синий диформазан. Диформазан откладывается в тех лейкоцитах, которые обладают высокой биоцидностью.

Показатели биоцидности нейтрофилов у больных ВБ с различными сроками развития заболевания представлены в таблице 3. Результаты с-НСТ-тестирования больных с различными сроками развития ВБ в целом показали, что процент активных клеток и ИАН в этих группах в после-контактном периоде достоверно не отличались, однако показатели во всех группах превышали норму (с-НСТ 10-12 %) и прослеживалась тенденция к увеличению первого у больных с развитием ВБ в поздние сроки. Кроме того, именно в этой группе отмечен наиболее низкий ИАН в и-НСТ-тесте: $0,25 \pm 0,002$ по сравнению с $0,41 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) у больных ВБ на момент первичной диагностики и $0,39 \pm 0,02$ с развитием ВБ в ранние сроки. Снижение ИАН в группе больных с поздними сроками развития ВБ может свидетельствовать о низкой резервной возможности клеток при ответе на стимулирующее воздействие.

Достоверные отличия были получены и при проведении и-НСТ. Так в группе больных в период первичной диагностики он составил $25,0 \pm 4,00$ по сравнению с $38,6 \pm 1,57$ ($p < 0,001$) у больных с поздними сроками развития заболевания.

При сравнении средних уровней ряда показателей у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена TRPM8, обнаружены достоверные

различия в тесте Манна–Уитни по и-НСТ ($p = 0,041$) и ИАН и-НСТ ($p = 0,038$), (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у обладателей генотипа GC активация окислительного метаболизма (ОМ) нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста). Повышение ОМ нейтрофилов приводит к развитию патологического процесса в микроциркуляторном русле при вибрационном воздействии.

В результате проведенного молекулярно-генетического тестирования в структуре четвертого экзона гена MTHFR типированы аллели 677C и 677T, а также все три возможных генотипа. Замена нуклеотида цитозина (C) в позиции 677 на тимидин (T) приводит к нарушению реметилирования гомоцистеина в метионин и развитию стойкой умеренной гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим и атерогенным действием.

При изучении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR достоверных отличий между группами контроля и больных ВБ получено не было. Также не было получено достоверных отличий между группами «устойчивых» и «неустойчивых» больных. Данные представлены в таблицах 5 и 6.

При сравнении средних уровней ряда показателей у носителей разных генотипов полиморфизма C677T гена MTHFR, обнаружены достоверные различия в тесте Крускала–Уоллиса по показателям с-НСТ-теста ($p = 0,043$) (табл. 7).

У обладателей генотипа C677C отмечается наибольший процент активных нейтрофилов в спонтан-

Таблица 3

Показатели окислительного метаболизма нейтрофилов в послеконтактном периоде у больных с разными сроками формирования ВБ

Table 3

Indicators of oxidative metabolism of neutrophils in the post-contact period in patients with different periods of VB formation

Группа обследованных	Период контакта с вибрацией n = 50	Больные ВБ «неустойчивые»	Больные ВБ «устойчивые»
		n = 22	n = 59
сНСТ, %	$16,0 \pm 3,61$	$18,3 \pm 1,09$	$20,2 \pm 2,27$
с-НСТ-тест, ИАН	$0,31 \pm 0,13$	$0,30 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$
и-НСТ, %	$25,0 \pm 4,00$	$24,2 \pm 1,58$	$38,6 \pm 1,57^*$
и-НСТ-тест, ИАН	$0,41 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,002^*$

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения.

Note: * – $p < 0,001$ compared to the comparison group.

Таблица 4

Средние уровни показателей и-НСТ теста у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена TRPM8

Table 4

Average levels of I-nst test scores in carriers of different genotypes of the rs11562975 polymorphism of the TRPM8 gene

	Генотипы	N	Среднее	Стандартное отклонение	Ст. ошибка среднего	95% доверительный интервал	
и-НСТ-тест, %	GG	20	21,40	5,698	1,274	18,73	24,07
	GC	6	33,00	11,713	4,782	20,71	45,29
и-НСТ-тест, ИАН	GG	17	0,3335	0,07314	0,01774	0,2959	0,3711
	GC	6	0,5167	0,19633	0,08015	0,3106	0,7227

ном НСТ-тесте, что свидетельствует об активном избыточном образовании активных форм кислорода и окислительном стрессе.

Таким образом, генотип С677С полиморфизма С677Т гена МТНFR можно считать неблагоприятным генетическим маркером риска развития и течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде.

ВЫВОДЫ:

1. Генотип GG полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 является маркером риска развития вибра-

ционной болезни, а раннее развитие заболевания ассоциировано с генотипом GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8.

2. Исследование функциональной активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста у больных ВБ в послеконтактном периоде показало, что показатели с-НСТ превышали норму во всех группах обследованных, причем в группе с поздними сроками развития заболевания процент нейтрофилов, обладающих высокой биоцидностью, был наибольшим. В этой же группе наибольшим был и и-НСТ, а ИАН – наименьшим. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что в послеконтактном

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR в контрольной группе и в группе с вибрационной болезнью

Table 5

Frequencies of genotypes and alleles of the С677Т polymorphism of the МТНFR gene in the control group and in the group with vibration disease

Генотипы	Контроль		ВБ	
	n	%	n	%
С677С	102	51,0	33	40,7
С677Т	79	39,5	41	50,6
Т677Т	19	9,5	7	8,6
Достоверность различий	0,226			
Аллели	%		%	
С	70,8		66,0	
Т	29,2		34,0	
Двусторонний тест Фишера	0,312			
Отношение шансов	1,2			
95% ДИ ОШ	0,8-1,8			

Таблица 6

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR в группе с вибрационной болезнью

Table 6

Frequencies of genotypes and alleles of the С677Т polymorphism of the МТНFR gene in the group with vibration disease

Генотипы	Устойчивые		Неустойчивые	
	n	%	n	%
С677С	25	42,4	8	36,4
С677Т	29	49,2	12	54,5
Т677Т	5	8,5	2	9,1
Достоверность различий	0,886			
Аллели	%		%	
С	66,9		63,6	
Т	33,1		36,4	
Двусторонний тест Фишера	0,712			
Отношение шансов	1,2			
95% ДИ ОШ	0,6-2,4			

Таблица 7

Средние уровни показателей с-НСТ теста у носителей разных генотипов С677Т полиморфизма гена МТНFR

Table 7

Average levels of C-nst test scores in carriers of different С677Т genotypes of the МТНFR gene polymorphism

Генотипы	N	Среднее	Стандартное отклонение	Ст. ошибка среднего.	95% доверительный интервал	
с-НСТ-тест, %						
С677С	16	18,19	12,544	3,136	11,50	24,87
С677Т	11	9,00	6,325	1,907	4,75	13,25
Т677Т	4	17,50	7,767	3,884	5,14	29,86

периоде у больных с поздними сроками развития ВБ происходит увеличение количества активных нейтрофилов при индукции продигозаном с одновременным снижением резерва их биоцидности.

3. У обладателей генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена TRPM8 активация окислительного метаболизма нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста), что приводит к повышению окислительного метаболизма нейтрофилов и является неблагоприятным прогностическим признаком течения ВБ в послеконтактном периоде.

4. Генотип C677C полиморфизма C677T гена MTHFR у больных ВБ ассоциирован с окислительным стрессом и является маркером неблагоприятного течения ВБ в послеконтактном периоде.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kiryakov VA, Sukhova AV. Professional risk of diseases of the musculoskeletal system in workers of mining and processing plants. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 9: 68. Russian (Кирияков В.А., Сухова А.В. Профессиональный риск болезней костно-мышечной системы у рабочих горно-обогатительных комбинатов // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 68.)
2. Zakharenkov VV, Viblaya IV. Preservation of labor potential-the basis of state policy in the Siberian region. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; 5: 3-6. Russian (Захаренков В.В., Виблая И.В. Сохранение трудового потенциала – основа государственной политики в Сибирском регионе // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 3-6.)
3. Kardash OF, Rybina TM, Sushinskaya TM, Korda AV, Courage IA. Screening assessment of the impact of industrial vibration on the vascular system of workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 9: 65-66. Russian (Кардаш О.Ф., Рыбина Т.М., Сушинская Т.М., Корда А.В., Кураш И.А. Скрининговая оценка воздействия производственной вибрации на сосудистую систему работников // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 65-66.)
4. Nopershina OP, Lagutina GN, Kuzmina LP, Skrypnik OV, Ryabinina SN, Lagutina AP. Contemporary approach to evaluation of sensory disorders in polyneuropathy due to vibration. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; 6: 37-42. Russian (Непершина О.П., Лагутина Г.Н., Кузьмина Л.П., Скрипник О.В., Рябинина С.Н., Лагутина А.П. Современный подход к оценке сенсорных нарушений при полинейропатии вибрационного генеза // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 6. С. 37-42.)
5. Shabalkin IP, Grigoriev EYu, Gudkova MV. Violations of molecular cellular mechanisms and pathological processes in the body. М., 2014. 120 p. Russian (Шабалкин И.П., Григорьев Е.Ю., Гудкова М.В. Нарушения молекулярно-клеточных механизмов и патологические процессы в организме. М., 2014. 120 с.)
6. Yakovleva NV, Gorblyansky YY, Piktushanskaya TE. Factors forecasting risk of lumbosacral radiculopathy and comorbid diseases development in coal miners. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; 9: 23-27. Russian (Яковлева Н.В., Горблянский Ю.Ю., Пиктушанская Т.Е. Факторы прогнозирования риска развития пояснично-крестцовой радикулопатии и коморбидных заболеваний у шахтеров-угольщиков // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 9. С. 23-27.)
7. Koretskaya NA, Tkachev GA. Expediency of studying the level of expression of matrix metalloproteinase 1, TIMP 1, and cystatin C genes in bronchial biopsies in inflammatory lung diseases. In: *Molecular diagnostics. Collection of works* / ed by VI Pokrovsky. Vol. 2. М., 2014. P. 244-245. Russian (Корецкая Н.А., Ткачев Г.А. Целесообразность исследования уровня экспрессии генов матриксной металлопротеиназы 1, ТИМП1 и цистатина С в биоптатах бронхов при воспалительных заболеваниях легких // Молекулярная диагностика. Сб. трудов / под ред. В.И. Покровского. Т.2. М., 2014. С. 244-245.)
8. Kuzmina LP, Izmerova NI, Kolyaskina MM. The role of polymorphic interleukin-4, -10 genes and tumor necrosis factors-alpha in the pathogenesis of professional allergodermatoses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 6: 758-760. Russian (Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Коляскина М.М. Роль полиморфных генов интерлейкина-4, -10 и факторов некроза опухоли-альфа в патогенезе профессиональных аллергодерматозов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 6. С. 758-760.)
9. Dolgikh OV, Starkova KG, Krivtsov AV., Bubnova OA. Variability of immunoregulatory and genetic markers in the conditions of combined influence of factors of the production environment. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 1: 45-48. Russian (Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды // Гигиена и санитария. 2016. № 1. С. 45-48.)
10. Shpagina LA, Gerasimenko ON, Drobyshev VA, Chachibaya ZK. Polymorphism of genes of endothelial dysfunction and systemic hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension. *Medicine and Education in Siberia*. 2015; 1: 11-15. Russian (Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Чачибая З.К. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных

вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // Медицина и Образование в Сибири. 2015. № 1. С. 11-15.)

11. Sauni R. et al. Work disability after diagnosis of hand-arm vibration syndrome. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2015; 88: 1061-1068.
12. Voelter-Mahiknecht S, Rossbach B, Schleithoff C, et al. Sirtuin 1 single nucleotide polymorphism (A2191G) is a diagnostic marker for vibration-induced white finger disease. *Clin. Epigenetics*. 2012; 1(4): 18.



Статья поступила в редакцию 12.12.2019 г.

Архипова А.А., Анищенко В.В.
Городская клиническая больница № 2,
Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск, Россия.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА TNF- α -308G/A И РИСКОМ РАКА ЖЕЛУДКА

Предмет исследования. Венозная кровь больных раком желудка, поступивших по скорой помощи с желудочно-кишечным кровотечением. В исследуемой группе 14 мужчин (45 %) и 17 женщин (55 %), средний возраст $63,2 \pm 3,5$ года ($M \pm m$). Группу сравнения составили 58 пациентов, проходивших обследование перед оперативным лечением (эндопротезирование суставов). Гендерное распределение из обследуемых – 19 мужчин (33 %) и 39 женщин (67 %), средний возраст $62,4 \pm 1,8$ года ($M \pm m$).

Цель исследования – определить риск развития рака желудка на основании анализа полиморфизма фактора некроза опухоли альфа.

Методы исследования. Выделение ДНК выполнено с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирования однонуклеотидных замен в гене TNF- α при -308 (G; A) проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Достоверность генотипирования подтверждалась секвенированием.

Основные результаты. Распределение генотипов TNF- α при -308 (G; A) составило: GG 58 %, GA 42 % и AA 0 % у пациентов с раком желудка и GG 79 %, GA 21 % и AA 0 % в группе сравнения. В группе больных с раком желудка гетерозиготный генотип GA гена TNF- α встречался чаще, чем в группе сравнения: 42 % против 21 % ($\chi^2 = 4.514$; $p = 0,034$). При вычислении показателя отношения шансов было обнаружено, что генотип GA ассоциирован с риском развития рака желудка (OR = 2.769; нижняя граница 95% ДИ (CI) = 1.065, верхняя граница 95% ДИ (CI) = 7,197).

Область применения. Формирование групп риска по развитию рака желудка.

Выводы. Результаты нашего исследования демонстрируют связь между гетерозиготным генотипом GA TNF- α -308 и риском развития рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка; кровотечение; полиморфизм; риск; фактор некроза опухоли

Arkhipova A.A., Anischenko V.V.

City Clinical Hospital N 2,
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ASSOCIATION BETWEEN TNF- α -308 G/A GENE POLYMORPHISM AND GASTRIC CANCER RISK

Subject of research. Venous blood of patients with gastric cancer hospitalized with gastrointestinal bleeding. The study group included 14 men (45 %), 17 women (55 %), average age 63.2 ± 3.5 ($M \pm m$). The comparison group included 58 patients undergoing medical examination prior to surgical treatment (replacement arthroplasty). Gender distribution of the patients in the comparison group – 19 men (33 %), 39 women (67 %), average age 62.4 ± 1.8 ($M \pm m$).

Objective – to determine the risk of development of gastric cancer based on the analysis of polymorphism of tumor necrosis factor alpha.

Research methods. DNA isolation was performed using phenol-chloroform extraction. Genotyping of single nucleotide substitutions in the TNF- α gene at -308 (G; A) was performed using real-time PCR with competitive TaqMan probes complementary to polymorphic DNA regions. The accuracy of the genotyping is confirmed by sequencing.

Key findings. The distribution of TNF- α genotypes at -308 (G; A): GG 58 %, GA 42 % and AA 0 % in patients with gastric cancer and GG 79 %, GA 21 % and AA 0 % in the comparison group. In the group of patients with cancer the heterozygous GA genotype of the TNF- α gene was more frequent than in the comparison group: 42 % versus 21 % ($\chi^2 = 4.514$; $p = 0,034$). Calculation of odds ratio has shown that the GA genotype is associated with risk of gastric cancer development (OR = 2.769; lower limit 95% CI = 1.065, upper limit 95% CI = 7.197).

Scope of application. Formation of gastric cancer development risk groups.

Conclusions. The results of our study demonstrate the association between the heterozygous GA TNF- α -308 genotype and the risk of development of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; bleeding; polymorphism; risk; tumor necrosis factor

В 2017 году в России зарегистрированы 34651 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка. При этом летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составила 46,6 % [1]. Распространенность

рака желудка увеличивается с возрастом, пик заболеваемости приходится на пожилой возраст [2]. Исследователи связывают эту тенденцию с увеличением продолжительности жизни, с появлением новых эффективных методов лечения хронических

Корреспонденцию адресовать:

АРХИПОВА Анна Александровна,
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21,
ГБУЗ НСО ГKB № 2.
Тел: 8 (3833) 63-95-18. E-mail: ierusalimova@gmail.com

Информация для цитирования:

Архипова А.А., Анищенко В.В. Связь между полиморфизмом гена TNF- α -308G/A и риском рака желудка // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 42-45.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10007

заболеваний [2, 3]. У большинства пациентов рак желудка выявляется на поздних стадиях (III стадия – 23,8 %, IV стадия – 39,9 %). Гастрэктомия у пожилых пациентов сопряжена с высоким риском осложнений. Несмотря на успехи химиотерапии, в основном с применением цисплатина, медиана выживаемости составляет около года. Пятилетняя выживаемость не превышает 5 %. Недавнее введение трастузумаба позволило повысить показатели выживаемости, но его применение ограничено образованиями экспрессирующими Her-2 / neu [4].

И также следует отметить, что наша страна занимает большую территорию, а эндоскопические исследования имеют высокую себестоимость, в связи с чем выполнить всему взрослому населению 45-50 лет эзофагогастродуоденоскопию в качестве скрининга не представляется возможным. Как следствие, рак желудка нередко выявляется при развитии осложнений в общехирургических стационарах. 11,5 % кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта приходится на злокачественные новообразования желудка. При этом опухоль, как правило, локализуется в антральном отделе или ближе к малой кривизне. Чаще кровотечения отмечаются при III-IV стадиях и являются результатом распада опухоли [5]. Кроме того, 79 % пациентов с кровотечением опухолевой этиологии не знают о том, что у них рак и у 75 % из них уже есть метастазы [6].

Изложенное выше подчеркивает необходимость обнаружения факторов риска развития рака желудка. Предполагается, что рак желудка имеет отношение ко многим факторам, включая поражение *Helicobacter pylori*. Однако из 100 % инфицированных *Helicobacter pylori* только у 15-20 % разовьется язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, и менее чем у 1 % развивается аденокарцинома. Реакция на инфекцию и последующий характер воспаления зависит от генотипа пациента. Среди всех полиморфизмов наиболее полно изучены варианты противовоспалительных цитокинов, таких как IL2 и TNF. TNF- α – цитокин, играющий важную роль в защите хозяина от инфекционных заболеваний, однако, избыточная продукция может привести к выраженному воспалительному ответу, который способен влиять на развитие рака [7].

Цель исследования – определить риск развития рака желудка на основании анализа полиморфизма фактора некроза опухоли альфа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стала венозная кровь больных раком желудка поступивших по скорой

помощи в ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» г. Новосибирска с желудочно-кишечным кровотечением за период с 20.06.2018 по 01.09.2019. В группе пациентов с раком желудка мужчин было 14 (45 %), женщин – 17 (55 %), средний возраст $63,2 \pm 3,5$ года ($M \pm m$). По данным эзофагогастродуоденоскопии, макроскопическая форма рака представляла собой язвенный дефект или инфильтративно-язвенное поражение с локализацией в антральном отделе и/или на малой кривизне. При морфологическом исследовании операционных препаратов или биоптатов, полученных при эзофагогастродуоденоскопии в постгеморрагическом периоде, установлены: в 11 случаях – высокодифференцированная аденокарцинома, в 15 – умеренно дифференцированная, у пяти больных – низкодифференцированная. В одном случае новообразование соответствовало стадии 0 (TisN0M0), в 8 случаях выставлена стадия II (IIA: T2N1M0; IIB: T3N1M0 и T2N2M0), у 14 больных – стадия III (IIIA: T3N2M0, T2N3M0; IIIB: T4aN3M0, T3N3M0; IIIC: T4aN3M0) и у 8 больных выставлена IV стадия (наличие отдаленных метастазов).

Группу сравнения составили 58 пациентов, проходивших обследование перед оперативным лечением (эндопротезирование суставов) в условиях поликлиники в ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» за аналогичный период. Гендерное распределение обследуемых: 19 мужчин (33 %) и 39 женщин (67 %), средний возраст $62,4 \pm 1,8$ года ($M \pm m$) У пациентов группы сравнения отмечалось снижение уровня гемоглобина (ниже 120 г/л). При гастроскопии были выявлены эрозии и язвы антрального отдела желудка (все пациенты принимали препараты группы НПВС). Больные в группе сравнения не имели онкологических заболеваний в анамнезе и отрицали онкологические заболевания у родственников первой степени родства.

Сравнение статуса инфекции *Helicobacter pylori* не проводилось.

Выделение ДНК выполнено с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование однонуклеотидных замен в гене TNF- α при -308 (G; A) проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфных участкам ДНК. Достоверность генотипирования подтверждалась секвенированием.

Для анализа различий использовали хи-квадрат (χ^2). Результат считался достоверным при значении абсолютного показателя точности $p < 0,05$. Для определения риска развития заболевания вычисляли отношение шансов (OR) с помощью онлайн-калькулятора, доступного по ссылке: <http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>.

Сведения об авторах:

АРХИПОВА Анна Александровна, канд. мед. наук, зав. эндоскопическим отделением, ГБУЗ НСО ГКБ № 2, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: ierusalimova@gmail.com

АНИЩЕНКО Владимир Владимирович, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой хирургии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «ГКБ № 2». От всех пациентов было получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов и частот аллелей показано в таблице.

Распределение генотипов TNF- α при -308 (G; A) составило: GG 58 %, GA 42 % и AA 0 % у пациентов с раком желудка и GG 79 %, GA 21 % и AA 0 % в группе сравнения. В группе больных с раком желудка гетерозиготный генотип GA гена TNF- α встречался чаще, чем в группе сравнения: 42 % против 21 % (хи-квадрат = 4.514; $p = 0,034$). При вычислении показателя отношения шансов было обнаружено, что генотип GA ассоциирован с риском развития рака желудка (OR = 2.769; нижняя граница 95% ДИ (CI) = 1.065, верхняя граница 95% ДИ (CI) = 7,197). В нашем исследовании генотип AA не встретился ни в исследуемой группе, ни в группе контроля. Согласно данным литературы, генотип TNF- α -308 AA встречается редко [7]. В исследовании с выборкой более 100 случаев этот показатель колебался от 0 до 16 % [8].

Воспаление считается важным фактором в патогенезе рака, и полиморфизмы генов, связанных с воспалением, широко изучались в течение послед-

них лет. TNF- α является наиболее хорошо изученным геном, до сих пор сообщалось, что полиморфизм в 308 (rs1800629) положении связан с риском развития рака, но выводы остаются спорными, а результаты предыдущих исследований неоднозначными [8]. Результаты варьируют при смене объектов исследования, предполагалась некоторая расово-специфическая ассоциация с повышенным риском рака желудка у разных этнических групп [9]. Метаанализ, проведенный Zheng W. с соавт. [7], направленный на установление взаимосвязи между полиморфизмом фактора некроза опухоли α и риском развития рака желудка, показал связь между генотипами (GA и AA) TNF- α при -308 и риском развития этого заболевания в популяциях по всему миру. Результаты нашего исследования согласуются с выводами метаанализа и демонстрируют связь между гетерозиготным генотипом GA TNF- α -308 и риском развития рака желудка.

Однако наше исследование имеет два ограничения. Во-первых, небольшой размер выборки. Во-вторых, в основной группе не установлен статус *Helicobacter pylori*, так как пациенты с раком желудка поступали по скорой помощи с признаками желудочно-кишечного кровотечения и только 6 (19 %) из них смогли предоставить предыдущие заключения эзофагогастродуоденоскопии. В двух описаниях было отмечено определение *Helicobacter pylori* уреазным тестом. Этих данных недостаточно,

Таблица

Частота генотипов и аллелей G-308A гена TNF- α у больных раком желудка и пациентов группы сравнения

Table

Frequencies of genotypes and TNF- α gene G-308A alleles in patients with gastric cancer and in patients of the comparison group

Обследуемые	Аллели и генотипы	Больные раком I		Группа сравнения II		P
		n	%	n	%	
Все обследуемые	AA	0	0	0	0	-
	GA	13	42	12	21	0,034
	GG	18	58	46	79	0,034
	A	13	20,97	12	10,34	NS
	G	49	79,03	104	89,66	NS
Мужчины	AA	0	0	0	0	-
	GA	6	42,86	4	21,05	NS
	GG	8	57,14	15	78,95	NS
	A	6	21,43	4	10,53	NS
	G	22	78,57	34	89,47	NS
Женщины	AA	0	0	0	0	-
	GA	7	41,18	8	20,51	NS
	GG	10	58,82	31	79,49	NS
	A	7	20,59	8	10,26	NS
	G	27	79,41	70	89,74	NS

Примечание: NS – различие не значимо.

Note: NS – the difference is not significant.

Information about authors:

ARKHIPOVA Anna Aleksandrovna, candidate of medical science, head of the endoscopic department, City Clinical Hospital N 2, Novosibirsk, Russia.
E-mail: ierusalimova@gmail.com

ANISCHENKO Vladimir Vladimirovich, doctor of medical sciences, docent, head of the surgery chair, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

чтобы оценить связь инфекции с гетерозиготным генотипом TNF- α -308 у пациентов с раком желудка. А, согласно данным литературы [7], полиморфизм гена TNF- α -308 G/A влияет на экспрессию цитокина, изменяет интенсивность воспалительного ответа на *Helicobacter pylori* и, таким образом, запускает канцерогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало связь между генотипом GA TNF- α -308 и риском развития рака

желудка. Однако для понимания механизма взаимодействия между организмом пациента и *Helicobacter pylori*, который приводит к неоплазии, необходимо дальнейшее проспективное исследование полиморфизма гена TNF- α -308 G/A.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Statua of cancer the population of Russia in 2017 /ed. Caprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. М.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center. 2018. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году /под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2018. 236 с.)
2. Bausys R, Bausys A, Vysniauskaite I, Maneikis K, Stratilatovas E, Strupas K. Surgical treatment outcomes of patients with T1-T2 gastric cancer: does the age matter when excellent treatment results are expected? *World J of Surgical Oncology*. 2018; 16(1): 40. DOI: 10.1186/s12957-018-1388-4
3. Fujiwara Y, Fukuda S, Tsujie M, Ishikawa H, Kitani K, Inoue K, et al. Effects of age on survival and morbidity in gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *World J Gastrointest Oncol*. 201; 9(6): 257-262. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i6.257
4. Ben Kridis W, Marrekchi G, Mzali R, Daoud J, Khanfir A. Prognostic factors in metastatic gastric carcinoma. *Experimental Oncology*. 2019; 41(2): 173-175. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13283.
5. Zemlyanoy VP, Sigua BV, Gubkov II, Zakharov EA, Mavidi IP, Mikhailov GA, Sakhno DS. Diagnosis and treatment of gastric cancer complicated by bleeding. *Herald of North-Western State Medical University named after II Mechnikov*. 2017; 9(1): 15-20. Russian (Земляной В.П., Сигуа Б.В., Губков И.И., Захаров Е.А., Мавиди И.П., Михайлов Г.А., Сахно Д.С. Диагностика и лечение рака желудка, осложненного кровотечением //Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2017. Т. 9, № 1. С. 15-20.)
6. Kim Y-I, Choi J. Endoscopic Management of Tumor Bleeding from Inoperable Gastric Cancer. *Clinical Endoscopy*. 2015; 48(2): 121-127. DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.121
7. Zheng W, Zhang S, Zhang S, Min L, Wang Y, Xie J, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and gastric cancer risk: An updated meta-analysis. *Biomedical Reports*. 2017; 7(2): 133-142. DOI: 10.3892/br.2017.934.
8. Novikov DG, Kononov AV, Pomorgailo EG, Mozgovoy SI. Assessment of the risk of development of intestinal-type gastric cancer in patients with cytokine gene polymorphisms. *Medicine in Kuzbass*. 2010; 4: 21-24. Russian (Новиков Д.Г., Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И. Оценка риска развития рака желудка кишечного типа у носителей полиморфных аллелей генов цитокинов //Медицина в Кузбассе. 2010. № 4. С. 21-24.)
9. Yang JP, Hyun MH, Yoon JM, Park MJ, Kim D, Park S. Association between TNF- α -308 G/A gene polymorphism and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2014; 70(2): 104-114. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.07.005.



Статья поступила в редакцию 21.03.2020 г.

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Панев Н.И., Мальцева Н.В.

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет,
г. Новокузнецк, Россия

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ M1 И T1 У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

Работа посвящена изучению полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного шорского и пришлого европеоидного населения Горной Шории Кемеровской области с целью выявления этнической специфики в их распределении.

Материалы и методы. Материал собран в экспедиционных условиях в 2010-2016 гг. в районах Горной Шории Кемеровской области. Забор крови проведен с заполнением «Информированного согласия» у 345 человек. Образцы ДНК выделены методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 исследован методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов ООО «СибДНК». Статистическая обработка материалов – стандартный пакет программ SPSS 21.0.

Основные результаты. Выявлены этнические особенности распределения полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 у коренного шорского и пришлого европеоидного населения юга Кузбасса. Частота делеционного полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 статистически значимо ниже у шорцев по сравнению с пришлым населением области (шорцы: GSTM1 0/0 – 0,2318, GSTT1 0/0 – 0,2568, европеоидное население: GSTM1 0/0 – 0,4464, GSTT1 0/0 – 0,4107). Одновременное сочетание «нулевых» генотипов по двум локусам у шорцев встречается в 3-4 раза реже, чем у населения европейского происхождения.

Заключение. Результаты исследования частоты встречаемости аллельных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 в населении Горной Шории и выявленная этническая специфика в их распределении могут служить популяционным контролем при исследовании ассоциаций данных маркеров с мультифакторными заболеваниями у коренного и пришлого населения области.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков; полиморфизм; GSTM1 и GSTT1; шорцы; европеоидное население; Кузбасс

Luzina F.A., Doroshilova A.V., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Panev N.I., Maltseva N.V.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

GLUTATHION-S-TRANSFERASE M1 AND T1 GENE POLYMORPHISM IN THE INDIGENOUS AND ALIEN POPULATION OF GORNAYA SHORIA

The paper deals with the study of glutathione-S-transferase M1 and T1 gene polymorphism in indigenous Shor and alien Caucasoid population of Gornaya Shoria of the Kemerovo region **in order** to identify ethnic specificity in their distribution.

Materials and methods. The material was collected in field conditions in 2010-2016 in Gornaya Shoria of the Kemerovo region. Blood sampling was carried out with the filling of «Informed consent» in 345 people. DNA samples were isolated by phenol-chloroform extraction. Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes was studied by real-time PCR using the reagent kits of SibDNA LLC. Statistical processing of the materials was standard software package SPSS 21.0.

Main results. Ethnic features of the distribution of polymorphic variants of GSTM1 and GSTT1 genes in the indigenous Shor and alien Caucasoid population of the south of Kuzbass were revealed. The frequency of deletion polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes were statistically significantly lower among the Shors compared with the alien population of the region (the Shors: GSTM1 0/0 – 0.2318, GSTT1 0/0 – 0.2568, Caucasoid population: GSTM1 0/0 – 0.4464, GSTT1 0/0 – 0.4107). The simultaneous combination of «null» genotypes by two loci in the Shors was 3-4 times less common than in a population of European descent.

Conclusion. The results of the study on the frequency of occurrence of allelic variants of GSTM1 and GSTT1 genes in Gornaya Shoria population and the revealed ethnic specificity in their distribution can serve as a population control when studying the associations of these markers with multi-factor diseases in the indigenous and alien population of the region.

Key words: xenobiotic biotransformation; polymorphism; GSTM1 and GSTT1; the Shors; Caucasoid population; Kuzbass

Организм человека постоянно подвергается воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе чужеродных соединений – ксенобиотиков, которые могут обладать мутагенным, тератогенным и канцероген-

ными эффектами и быть причиной развития различных заболеваний [1].

Известно более 5 миллионов химических веществ (промышленные, сельскохозяйственные, бытовые поллютанты, фармацевтические препараты, косме-

Корреспонденцию адресовать:

ЛУЗИНА Фаина Анисимовна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КПГПЗ.
Тел: 8 (3843) 77-42-45
E-mail: luzina45@mail.ru

Информация для цитирования:

Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Панев Н.И., Мальцева Н.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения Горной Шории // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 46-51.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10008

тика, пищевые добавки и др.), для многих из которых показана этиологическая связь с рядом заболеваний [2, 3].

Последнее особенно актуально для высокоурбанизированной Кемеровской области, которая занимает одно из ведущих мест в Российской Федерации не только по объему промышленного производства, но и по уровню загрязнения окружающей среды. Концентрация предприятий угледобывающей, металлургической, химической промышленности, автомобильного транспорта приводит к накоплению токсичных и канцерогенных веществ, превышающих предельно допустимые уровни в окружающей среде [4].

Ведущая роль в защите организма от действия чужеродных веществ принадлежит системе биотрансформации ксенобиотиков (БТК), активность которой контролируется более чем 300 генами, в том числе GSTT1, GSTM1. Ксенобиотики в организме метаболизируются до безвредных соединений под воздействием ферментов I и II фазы детоксикации (микросомального окисления и реакции конъюгации) [2, 5].

Глутатион-S-трансферазы относятся к ферментам второй фазы биотрансформации. Они обеспечивают химическую модификацию липофильного ксенобиотика, увеличивают его гидрофильные свойства и способствуют быстрой экскреции через почки и печень [6]. Синтез многочисленного семейства ферментов глутатионовых S-трансфераз (GST) контролируется различными генами, в которых выявлены полиморфизмы, оказывающие существенное влияние на их функции. Вследствие полиморфизма генов БТК активность соответствующих ферментов у разных лиц может значительно различаться [7].

Эволюционно сложившиеся генотип-средовые взаимодействия специфичны для каждой человеческой популяции. Генетическая особенность индивида в значительной мере определяется его принадлежностью к определенному географическому региону, этнической и расовой группе [8, 9]. В связи с этим при исследовании генетической предрасположенности или резистентности к тем или иным заболеваниям необходимо располагать данными

о распределении молекулярно-генетических маркеров на этно-популяционном уровне.

Учитывая физиологическую роль глутатион-S-трансфераз в жизнедеятельности организма [6], связанную с процессами метаболизма ксенобиотиков и ассоциацией полиморфных вариантов генов [2, 3, 10, 11], кодирующих ферменты детоксикации, с рядом заболеваний, а также географическую неравномерность их распределения в народонаселении [3, 8, 12, 13], исследование полиморфизма (GSTM1 и GSTT1) у коренного шорского и пришлого европеоидного населения юга Кузбасса представляется актуальным.

Шорцы – тюркоязычный коренной малочисленный народ Российской Федерации. Шорцы сформировались в ходе длительного смешения угорских, самодийских, кетоязычных и тюркских племен. По культуре и происхождению они близки северным алтайцам и некоторым этническим группам хакасов. Основная территория проживания шорцев – Горная Шория, включающая Таштагольский, Междуреченский, Мысковский, Новокузнецкий и другие районы юга Кузбасса.

По данным ВПН 2002 г. численность шорцев составляла 11554 человека, 2010 г. – 10672 человека. Среди коренных малочисленных народов РФ шорцы – один из самых урбанизированных этносов (2010 г. – 76,3 % – жители городов и поселков городского типа).

Работа посвящена исследованию полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 системы детоксикации ксенобиотиков у коренного шорского и пришлого европеоидного населения Горной Шории.

Цель – выявить этнические особенности в распределении частот полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 у монголоидного (шорского) и европеоидного населения юга Кузбасса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал для настоящего исследования собран в ходе комплексных генетико-эпидемиологических экспедиций совместно с Новокузнецким государственным институтом усовершенствования врачей

Сведения об авторах:

ЛУЗИНА Фаина Анисимовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: luzina45@mail.ru

ДОРОШИЛОВА Анастасия Викторовна, врач-рентгенолог, рентгенологическое отделение, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: doroshilova_av@mail.ru

ГУЛЯЕВА Ольга Николаевна, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

ПАНЕВ Николай Иванович, кандидат медицинских наук, начальник научно-клинического отдела медицины труда, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: panevni@gmail.com

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии, НИИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

(г. Новокузнецк), НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) и НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (г. Новокузнецк) в 2010-2016 гг. в районах Горной Шории Кемеровской области, в поселках Ортон, Ильинка, Трехречье, Чувашка, Усть-Кабырза, Чилиссу-Анзас, Шорт-Тайга, п.г.т. Шерегеш. Объем выборки составил 345 человек, из них шорцев – 257 человек, лиц европейского происхождения – 56 человек, шорско-русских метисов – 32 человека. Забор крови у взрослого населения проводили квалифицированные медицинские работники с заполнением «Информированного согласия». Образцы ДНК выделены из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Делеционный полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 исследовали методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов ООО «СибДНК».

Вычисления проводили с помощью пакета программ SPSS 21.0. В качестве сравнения использовались данные литературы по русским [3] и коренным монголоидным народам Сибири и Монголии [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения юга Кузбасса.

Результаты распределения частот генотипов и аллелей генов GSTM1 и GSTT1 у шорцев и населения европейского происхождения представлены в таблице.

У коренного монголоидного населения Горной Шории частота функционально-активных аллелей генов GSTM1 и GSTT1 выше по сравнению с европейским населением (частота фенотипа GSTM1 (+): шорцы – 0,768, европеиды – 0,554; GSTT1 (+): шорцы – 0,743, европеиды – 0,589).

В отношении гетерозиготных носителей 0/+ известно, что у них за счет полноценного второго

аллеля активность соответствующей глутатион-S-трансферазы сохраняется [12].

«Нулевые» аллели генов GSTM1 и GSTT1 являются результатом делеций, при которых белковый продукт не синтезируется. Частота нуль-аллеля у коренного населения ниже, чем у пришлого, но различия не достигают статистической значимости (GSTM1 0: шорцы – 0,481, европеиды – 0,668; GSTT1 0: шорцы – 0,507, европеиды – 0,641).

Практический интерес представляют гомозиготные носители «нулевого» аллеля. У шорцев частота нулевых генотипов GSTM1 0/0 составляет 0,232, у европеоидного населения Горной Шории – 0,446 ($\chi^2 = 5,47$, $p = 0,019$). Частота GSTT1 0/0 также значительно выше у пришлого населения – 0,411, у шорцев – 0,257 ($\chi^2 = 4,62$; $p = 0,032$). У русских превалирует и сочетание двойных «функционально ослабленных генотипов» GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 системы детоксикации ксенобиотиков (русские – 0,179, шорцы – 0,045).

Наши данные по частоте делеционных генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 у европеоидного населения Горной Шории согласуются с данными литературы по русскому населению Северной Сибири и других регионов России [3, 13] (GSTM1 0/0: русские Северной Сибири – 0,481, русские Республики Башкортостан – 0,442; GSTT1 0/0 – 0,387 и 0,225 соответственно).

В монголоидных этносах Сибири и Центральной Азии частота полиморфных вариантов исследуемых генов варьирует в широком диапазоне: GSTM1 0/0 у татар – 0,409, у бурятов – 0,481, у монголов – 0,56, у китайцев – от 0,368 – до 0,636. Генотип GSTT1 0/0 в сравниваемых группах населения с наиболее высокой частотой представлен у монголов (0,430) и китайцев (0,456-0,545) [13, 14, 15].

Таким образом, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1) оказался высокоинформативным в дифференциации монголоидных и европеоидных народов.

Ранее проведенный нами анализ генетических расстояний по локусам генов GSTM1 и GSTT1 выявил генетическую близость шорцев с этносами Средней Сибири (нганасанами, селькупками, ненца-

Information about authors:

LUZINA Faina Anisimovna, candidate of biological sciences, lead researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: luzina45@mail.ru

DOROSHILOVA Anastasia Viktorovna, radiotherapist, radiology department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: doroshilova_av@mail.ru

GULYAEVA Olga Nikolaevna, senior researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

YADYKINA Tatyana Konstantinovna, candidate of biological sciences, lead researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

KAZITSKAYA Anastasya Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

PANEV Nikolay Ivanovich, candidate of medical sciences, chief of the scientific and clinical department of occupational medicine, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: panevni@gmail.com

MALTSEVA Nina Vasilyevna, doctor of biological sciences, head of the research laboratory for molecular biology, Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Таблица
 Распределение частот генотипов GSTM1 и GSTT1 в населении Кемеровской области и Северной Сибири
 Table
 Frequency distribution of GSTM1 and GSTT1 genotypes in the population of the Kemerovo region and Northern Siberia

Этносы	GSTM1		Численность выборки	Частота нуль- аллеля	Гетерозиготность (Hs)	GSTT1		Численность выборки	Частота нуль- аллеля	Гетерозиготность (Hs)	GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0	Численность выборки
	+	-				+	-					
	частота	частота				частота	частота				частота	
Шорцы Горной Шории ¹	0,768	0,232	233	0,481	0,499	0,743	0,257	257	0,507	0,5	0,045	221
Метисы (шор+европ.) Горной Шории ¹	0,733	0,267	30	0,516	0,499	0,656	0,344	32	0,586	0,485	0,167	30
Европеоидное население Горной Шории ¹	0,554	0,446	56	0,668	0,443	0,589	0,411	56	0,641	0,46	0,179	56
Русские Сибири ²	0,519	0,481	341	0,693	0,425	0,613	0,387	341	0,622	0,47	0,229	341
Монголы ³	0,44	0,56	152			0,57	0,43	160				
Китайцы ³	0,632	0,368	106			0,544	0,456	417				
	0,364	0,636	187			0,455	0,545	187				
Буряты ⁴	0,519	0,481				0,778	0,222					
Башкиры ⁵	0,366	0,634	303			0,781	0,219	192				
Татары ⁵	0,591	0,409	462			0,759	0,241	377				

Примечание: 1 – данные авторов; 2 – Корчагина Р.П. и др., 2011; 3 – Уянга Г. и др., 2015; 4 – Беляева Е.В. и др., 2017; 5 – Кочетова О.В. и др., 2019.

Note: 1 – authors' data; 2 – according to Korchagina RP et al., 2011; 3 – according to Uyanga G et al., 2015; 4 – according to Belyaeva EV et al., 2017; 5 – according to Kochetova OV et al., 2019.

ми), что свидетельствует о присутствии самодийского компонента в шорском генофонде [16].

Метисы (шорско-европеоидные) по частоте генотипов GSTM10/0 и GSTT10/0 занимают промежуточное положение ($0,232 > 0,267 < 0,446$ и $0,257 > 0,344 < 0,411$ соответственно). Метисация сдвигает частоты генов в коренном этносе в сторону пришлого населения и, тем самым, изменяет степень обезвреживания токсичных метаболитов.

Этнические особенности в распределении полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у населения Горной Шории имеют большое значение в решении вопросов его этногенеза и адаптации к изменяющимся условиям среды обитания.

Выявленные различия в распределении полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 у коренного и пришлого населения позволяют предположить этническую специфику и в ассоциациях данных генотипов с предрасположенностью или устойчивостью к некоторым заболеваниям [17].

Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Устойчивость или чувствительность индивида к экзо- и эндобиотикам зависит от индивидуального сочетания полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков. Каждому чело-

веку свойственна уникальная комбинация названных полиморфизмов, обеспечивающая его адаптацию к изменяющимся условиям окружающей среды [18].

Важной характеристикой генетической структуры популяции является гетерозиготность, которая поддерживает в популяции определенный уровень генетической изменчивости и обеспечивает организмам большую жизнеспособность и приспособленность, чем гомозиготность [19]. Статистически значимые различия в уровне гетерозиготности локусов генов GSTM1 и GSTT1 у коренного и пришлого населения юга Кузбасса отсутствуют (табл.).

Следует отметить, что гетерозиготность у шорцев по данным локусам несколько выше, чем у населения европейского происхождения (GSTM1: шорцы – 0,49931 – русские – 0,44345; GSTT1 – 0,500 – 0,460 соответственно). Уровень гетерозиготности у шорско-русских метисов (0,499) в большей степени приближен к аборигенному монголоидному, нежели пришлому европеоидному населению, что косвенно подтверждает мнение ряда исследователей о том, что у коренного населения лучше сформированы адаптационные механизмы, позволяющие глутатион-S-трансферазам более эффективно защищать организм от токсического действия эндогенных и экзогенных веществ [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлена этническая специфика в распределении полиморфизмов генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у коренного шорского и пришлого населения Горной Шории.

На популяционном уровне частоты «нулевых» генотипов и их сочетаний у шорцев статистически значимо ниже, чем у европеоидного населения.

Метисы (шорско-европеодные) по частоте генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 занимают промежуточное положение (0,267 и 0,344 соответственно).

Полиморфизм генов GSTM1, GSTT1 оказался высокоинформативным в дифференциации монголоидного и европеоидного населения, что имеет немаловажное значение в решении вопросов его этноге-

неза и адаптации к конкретным условиям среды обитания.

Учет особенностей распределения генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 в этнических группах Горной Шории имеет важное значение в планировании и проведении генетико-эпидемиологических исследований, изучении ассоциаций данных маркеров с мультифакторными заболеваниями и расчете возможного индивидуального и популяционного риска, а также разработке профилактических мер по сохранению здоровья населения с учетом этно-генетической специфики региона.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bochkov NP. Ecological genetics of the human. *Ecological genetics*. 2003; 1(1): 16-21. Russian (Бочков Н.П. Экологическая генетика человека //Экологическая генетика. 2003. Т. 1, № 1. С. 16-21.)
2. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TV, Aseev MV. Human genome and predisposition genes. Introduction to predictive medicine. SPb.: Intermedika, 2000. 272 p. Russian (Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.В., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.)
3. Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA, Ermolenko NA, Voronina EN, Filipenko ML. Polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation, GSTM1, GSTT1, CYP2D6, candidate markers of cancer risk in indigenous peoples and Russians in Northern Siberia. *Vavilov journal of genetics and selection*. 2011; 15(3): 448-461. Russian (Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15, № 3. С. 448-461.)
4. Report on the state and environmental protection of the Kemerovo region in 2018. Administration of the Kemerovo Region. Department of Natural Resources and Ecology of the Kemerovo Region. Kemerovo, 2019. 472 p. Russian (Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2018 году /Администрация Кемеровской области. Департамент природных ресурсов и экологии Кемеровской области. Кемерово, 2019. 472 с.)
5. Gulyaeva LF, Vavilin VA, Lyakhovich VV. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical carcinogenesis. *Ecology. Series of analytical reviews of world literature*. 2000; (57): 1-85. Russian (Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе //Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. 2000. № 57. С. 1-85.)
6. Kutsenko S.A. The basics of toxicology. St. Petersburg: Foliant Publ., 2004. 720 p. Russian (Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.)
7. Mogilenkova LA, Rembovskiy VR. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Hygiene&Sanitation*. 2016; 95(3): 255-262. Russian (Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 3. С. 255-262.)
8. Spitsyn V.A. Human Ecological Genetics. Moscow: Nauka Publ, 2008. 503 p. Russian (Спицын В.А. Экологическая генетика человека. М.: Наука, 2008. 503 с.)
9. Stepanov VA. Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine. *Acta Naturae*. 2010; 2(4): 18-34. Russian (Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина //Acta Naturae. 2010. Т. 2, № 4. С. 18-34.)
10. Gordeeva LA, Voronina EN, Glushkov AN. Genetic features of xenobiotics metabolism and susceptibility to pathology of pregnancy. Part I. *Medicine in Kuzbass*. 2016; 15(2): 8-16. Russian (Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть I //Медицина в Кузбассе. 2016. Т. 15, № 2. С. 8-16.)

11. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, Polyakova IS. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(4): 20-30. Russian (Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н., Полякова И.С. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями //Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, № 4. С. 20-30.)
12. Fetisova IN., Mezhinsky SS, Chasha TV, Ratnikova SYu, Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Newsletter of the Ivanovo Medical Academy*. 2014; 19(4): 50-58. Russian (Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации //Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т. 19. № 4. С. 50-58.)
13. Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, Viktorova TV, Mustafina OE. Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan. *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5(2): 22-33. Russian (Кочетова О.В., Корицина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах Республики Башкортостан //Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 2. С. 22-33.)
14. Belyaeva EV, Yershova OA, Astahova TA, Bugun OV. Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017; 21(5): 576-580. Russian (Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21, № 5. С. 576-580.)
15. Uyanga G, Zandraa J, Gandbold S, Unursaikhan S, Altanchimeg O, Suvd D. Characteristics of distribution frequency of GSTM1 and GSTT1 polymorphic genes among residents of Mongolia. *Russian Oncology Journal*. 2015; 20(2): 38-42. Russian (Уянга Г., Зандраа Ж., Ганболд С., Алтанчимэг О., Сувд Д. Особенности частоты распределения полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 среди жителей Монголии //Российский онкологический журнал. 2015. Т. 20, № 2. С. 38-42.)
16. Luzina FA., Doroshilova AV., Kazitskaya AS., Gulyaeva ON., Yadykina TK. Analysis of polymorphism of xenobiotic detoxification enzyme genes (GSTM1, GSTT1) in the population of the Kemerovo region In: *Human Genetics and Pathology: the materials of the XI Scientific Conference. Issue 11. Tomsk, November 27-30, 2017*. Tomsk, 2017. p. 51-52. Russian (Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К. Анализ полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1) у населения Кемеровской области //Генетика человека и патология: матер. XI Науч. конф. Выпуск 11. г. Томск, 27-30 ноября 2017 г. Томск, 2017. С. 51-52.)
17. Luzina FA, Doroshilova AV, Zakharenkov VV, Gulyaeva ON, Kazitskaya AS. Distribution of polymorphism of glutathione-S-transferase M1, T1 genes and their relationship with impaired reproduction in the indigenous population of Gornaya Shoria. *Medical genetics*. 2015; 14(3): 34-35. Russian (Лузина Ф.А, Дорошилова А.В., Захаренков В.В., Гуляева О.Н., Казицкая А.С. Распределение полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и их связь с нарушением репродукции у коренного населения Горной Шории //Медицинская генетика. 2015. Т. 14, № 3. С. 34-35.)
18. Spitsyn VA, Makarov SV, Pai GV, Vychkovskaya LS. Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics. *VOGiS Information Newsletter*. 2006; 10(1): 97-106. Russian (Спицын В.А. Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Информационный Вестник ВОГИС. 2006. Т. 10, № 1. С. 97-106.)
19. Altukhov YuP. Genetic processes in populations. М : Nauka Publ., 1989. 328 p. Russian (Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука, 1989. 328 с.)



Статья поступила в редакцию 2.03.2020 г.

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Суржикова Р.Н., Мотуз И.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия

ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ВЫБРОСОВ В ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ ОБРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Предмет исследования – выбросы в воздушную среду загрязняющих веществ предприятием ООО «Новокузнецкмрамор».

Цель исследования – оценить экологический риск для здоровья населения от воздействия атмосферных выбросов предприятия по обработке мрамора.

Методы исследования. Проведена оценка выбросов предприятия на основе анализа тома предельно допустимых выбросов. Рассчитаны индексы опасности при остром и хроническом воздействии. Определены максимальные и сред-негодовые концентрации загрязняющих веществ от каждого источника выбросов в каждой из точек воздействия кон-центраций (ТБК) веществ, связанных с микрорайонами жилой застройки на основе данных по расстоянию между каждой из точек и каждым источником выбросов. Рассчитаны риски для здоровья населения.

Основные результаты. Определены приоритетные токсичные вещества, содержащиеся в атмосферных выбросах предприятия по обработке мрамора: диЖелезо триоксид, марганец, фтористый водород, оксид азота, диоксид серы, оксид углерода, взвешенные вещества, пыль неорганическая, бензин. Установлены индексы опасности выбросов с определением удельного веса каждого компонента эмиссии в атмосферный воздух в индексах опасности. Выявлены районы города, наиболее неблагоприятные для проживания. Определены риски для здоровья населения г. Новокузнецка, связанные с выбросами в воздушный бассейн предприятия по обработке мрамора. Показано, что суммарный риск хронической интоксикации максимальный у жителей Новобайдаевского микрорайона города (ТБК № 3) – $1,25 \times 10^{-4}$ и Орджоникидзевского района (ТБК № 2) – $9,31 \times 10^{-5}$. В этих же точках выявлен наибольший канцерогенный риск для здоровья населения от воздействия бензина.

Заключение. В целом выбросы новокузнецкого предприятия по обработке мрамора не оказывают значительного влияния на состояние здоровья населения города.

Ключевые слова: методология оценки риска; атмосферные выбросы; взвешенные и токсичные вещества; индекс опасности; риск хронической интоксикации; канцерогенный риск

Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Surzhikova R.N., Motuz I.Yu.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

EVALUATION OF ENVIRONMENTAL RISK FOR THE HEALTH OF THE POPULATION FROM THE EMISSIONS TO THE AIR OF THE PROCESSING ENTERPRISE

Subject – emissions of the pollutants into the air by the enterprise Novokuznetskmramor, LLC.

Objective – assessing the environmental risk to the health of the population due to the effects of atmospheric emissions from a marble processing enterprise.

Methods. The enterprise emissions were estimated based on the analysis of the maximum permissible emissions volume. Hazard indices for acute and chronic exposure were calculated. The maximum and average annual concentrations of pollutants from each emission source at each of the points of exposure to concentrations (PEC) of the substances associated with residential districts based on data on the distance between each point and each emission source were determined. Health risks were calculated.

Main results. The priority toxic substances contained in the atmospheric emissions of the marble processing enterprise were determined: diiron trioxide, manganese, hydrogen fluoride, nitric oxide, sulfur dioxide, carbon oxide, suspended substances, inorganic dust, and gasoline. Emission hazard indices were established with the determination of the specific gravity of each component of emissions into the air in hazard indices. Areas of the city, the most unfavorable for living, were identified. The risks to public health in Novokuznetsk related to the emissions into the air basin of a marble processing enterprise were determined. It was shown that the total risk of chronic intoxication was the highest for the residents of the Novobaydaevsky micro-district of the city (PEC N 3) – 1.25×10^{-4} and the Ordzhonikidze district (PEC N 2) – 9.31×10^{-5} . At these points, the greatest carcinogenic risk to public health from exposure to gasoline was revealed.

Conclusion. In general, emissions from the Novokuznetsk marble processing enterprise do not significantly affect the health of the population in the city.

Key words: risk assessment methodology; atmospheric emissions; suspended and toxic substances; hazard index; risk of chronic intoxication; carcinogenic risk

Корреспонденцию адресовать:

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КПГПЗ.
Тел: 8 (3843) 79-65-49
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Иформация для цитирования:

Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Суржикова Р.Н., Мотуз И.Ю. Оценка экологического риска для здоровья населения от выбросов в воздушную среду обрабатывающего предприятия // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 52-57.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10009

Состояние здоровья жителей промышленных городов в значительной степени зависит от воздействия природных и антропогенных факторов окружающей среды и биологических особенностей популяции [1, 2]. Среди основных направлений практического применения методологии оценки риска от влияния химических веществ, загрязняющих окружающую среду, особое значение имеет ранжирование территорий по уровням загрязнения и опасности для здоровья населения на любом уровне административного деления [3, 4]. Основным источником загрязнения компонентов окружающей среды являются крупные предприятия металлургии, теплоэнергетики, угольной промышленности, но в ряде случаев локальное воздействие на загрязнение атмосферного воздуха и воды оказывают предприятия местной (строительной, легкой, пищевой) промышленности [5, 6]. Одним из таких предприятий является фабрика по обработке мрамора ООО «Новокузнецкмрамор», которая находится в Орджоникидзевском районе г. Новокузнецка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе по оценке экологического риска для здоровья от выбросов предприятия по обработке мрамора использовался том предельно допустимых выбросов этого промышленного объекта (том ПДВ). Том ПДВ содержит следующие характеристики предприятия, необходимые для расчетов: наименование и количество источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, высоты и диаметры этих источников, скорости выхода газозооной смеси из устьев источников, температуры отходящих газов, а также массу выбросов каждого из токсичных веществ, выраженную как в тоннах в год, так и в граммах в секунду. Был определен удельный вес отдельных источников предприятия в выбросах основных взвешенных и токсичных веществ, а также индекс сравнительной опасности выбросов. Эти показатели позволяют провести идентификацию основных источников опасности и выделить наиболее опасные (приоритетные) вещества для оценки риска.

Оценка риска для здоровья, связанного с расчетными концентрациями атмосферных примесей, проводилась на основе расчетов максимальных и среднегодовых концентраций с использованием

унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы «ЭКОцентр-Стандарт». Данная программа рассчитывает приземные концентрации загрязняющих веществ в атмосфере в соответствии с «Методами расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе» [7].

Для полного представления о распространении и воздействии примесей, поступающих от предприятия по обработке мрамора в воздушный бассейн города, выбраны контрольные точки в разных районах города. Перечень точек воздействия концентраций (ТВК), связанных с выбросами рассматриваемого предприятия, приведен в таблице 1.

Оценка риска для здоровья населения от воздействия атмосферных выбросов мраморообработывающего предприятия проводилась на основании «Руководства по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» [8].

Для расчета эффектов, связанных с длительным (хроническим) воздействием веществ, загрязняющих воздух, использовалась информация об их среднегодовых концентрациях. В случае экспериментального обоснования нормативов предельного содержания вредных примесей в атмосферном воздухе по эффекту хронического воздействия математическая обработка результатов строится по принципу определения зависимости «концентрация-время-эффект». При нормировании примесей атмосферного воздуха принимались значения коэффициента запаса (K_3) в зависимости от класса опасности – для веществ 1 класса на уровне 7,5, 2 класса – 6, 3 класса – 4,5 и 4 класса – 3. При хроническом воздействии примеси на уровне пороговой концентрации (дозы) риск проявления неспецифических токсических эффектов составляет 16 % (или 0,16 в долях единицы) [9]. Уравнение расчета риска хронической интоксикации имеет вид:

$$R = 1 - \exp(\ln(0,84) \times C / (\text{ПДК} \times K_3)), \quad (1)$$

где C – среднегодовая концентрация вещества, оказывающая воздействие на организм человека.

Для оценки риска комбинированного действия нескольких загрязнителей в соответствии с правилом умножения вероятностей применяется формула, где в качестве множителя выступают не величины риска здоровью, а значения, характеризующие вероятность его отсутствия:

Сведения об авторах:

СУРЖИКОВ Дмитрий Вячеславович, доктор биол. наук, доцент, ведущий науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, канд. мед. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

СУРЖИКОВА Раушания Нафиловна, старший преподаватель, кафедра клинической и медико-социальной экспертизы, НГИУВ – филиал РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: mce42@mail.ru

МОТУЗ Ирэна Юрьевна, ст. науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

$$R_{\text{сум}} = 1 - (1-R_1) \times (1-R_2) \times (1-R_3) \times \dots \times (1-R_n), \quad (2)$$

где $R_{\text{сум}}$ – риск комбинированного действия примесей; $R_1 \dots R_n$ – риск действия каждой отдельной примеси.

Коэффициенты опасности концентраций рассчитывались отдельно по каждому веществу в каждой расчетной точке. Коэффициент опасности представляет собой кратность референтной концентрации для острого или хронического воздействия от максимальной или среднегодовой расчетной концентрации токсичного вещества в приземном слое воздуха. Индекс опасности является суммой коэффициентов опасности от отдельных загрязняющих веществ. Канцерогенный риск устанавливался как дополнительный, по сравнению с фоном, риск для индивидуума приобрести онкологическое заболевание в течение жизни при воздействии ингредиентов эмиссий предприятия по обработке мрамора. Расчет индивидуального ингаляционного канцерогенного риска осуществлялся в зависимости от следующих параметров: среднегодовая расчетная концентрация канцерогенного вещества в приземном слое воздуха, суточный объем дыхания и вес тела среднестатистического индивидуума, фактор-потенциал канцерогенного эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обрабатывающее предприятие ООО «Новокузнецкмрамор» основано в 1982 году и явля-

ется лидером в области камнеобработки в Кемеровской области. Основным видом деятельности предприятия является изготовление изделий из натурального камня для наружной облицовки фасадов, внутренней отделки помещений, памятников, предметов интерьера.

Город Новокузнецк характеризуется континентальным климатом со значительными годовыми и суточными колебаниями температур. Город находится в Кемеровской области в юго-восточной части Западной Сибири на стыке Кузнецкой котловины и горных массивов Кузнецкого Алатау, Горной Шории и Салаирского кряжа. Высота расположения городской территории над уровнем моря составляет от 196 до 249 м. Существенное влияние на климат Новокузнецка также оказывает пространственная ориентировка основных геоморфологических элементов, в первую очередь, речных долин и водоразделов. Минимальная температура наблюдалась в январе ($-47,7^{\circ}\text{C}$), максимальная – в июле ($+36^{\circ}\text{C}$). Среднегодовая температура воздуха составляет $2,1^{\circ}\text{C}$. Преобладающие направления ветров – южное и юго-западное. Среднегодовая скорость ветров – $2,3$ м/сек, повторяемость штилевой погоды составляет 25 %.

В работе проведена идентификация опасности выбросов в воздушный бассейн мраморообрабатывающей фабрики. На территории рассматриваемого предприятия расположены 6 организованных стационарных источников выбросов. Данные источники эмиссий характеризуются следующими параметрами: высота источника – от 3,2 м до 11 м; диаметр

Таблица 1
Районы точек воздействия концентраций и их координаты
Table 1
Areas of the points of exposure to concentrations and their coordinates

№ ТВК/ PEC	Широта (градус и секунды)	Долгота (градус и секунды)	Район города	Микрорайон города
1	53°44' с.ш.	87°07' в.д.	Куйбышевский	Привокзальная площадь
2	53°47' с.ш.	87°20' в.д.	Орджоникидзевский	Белые дома
3	53°46' с.ш.	87°17' в.д.	Орджоникидзевский	Новобайдаевский
4	53°46' с.ш.	87°12' в.д.	Кузнецкий	Площадь Ленина
5	53°45' с.ш.	87°09' в.д.	Центральный	Цирк
6	53°45' с.ш.	87°07' в.д.	Центральный	Драмтеатр
7	53°45' с.ш.	87°05' в.д.	Куйбышевский	Машзавод
8	53°49' с.ш.	87°10' в.д.	Заводской	Берёзка
9	53°53' с.ш.	87°07' в.д.	Новоильинский	Авиаторов

Примечание: ТВК – точки воздействия концентраций.

Note: PEC - points of exposure to concentrations.

Information about authors:

SURZHNIKOV Dmitry Vyacheslavovich, doctor of biological sciences, docent, leading researcher, laboratory for human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

KISLITSYNA Vera Victorovna, candidate of medical sciences, leading researcher, laboratory for human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

SURZHNIKOVA Raushania Nafilovna, senior teacher, department of clinical and medico-social expertise, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: mce42@mail.ru

MOTUZ Irena Yuryevna, senior researcher, laboratory for human ecology and environmental health, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

источника — от 0,6 м до 3,0 м; скорость выхода газовой смеси из устья — 1,5 м/с; температура отходящей газовой смеси — 25°C. Опасная скорость ветра по всем источникам выбросов мраморообрабатывающей фабрики составила 2,8 м/с. Суммарная валовая эмиссия в воздушный бассейн города, связанная с функционированием предприятия, составляет 655,0 кг/год (по организованным источникам), в том числе взвешенных веществ с содержанием SiO₂ менее 20 % — 440,0 кг/год, пыли неорганической (с содержанием SiO₂ 20-70 %) — 172,0 кг/год. Показатель удельной эмиссии взвешенных веществ составляет 0,072 г/с; пыли неорганической — 0,255 г/с; оксида углерода — 0,127 г/с; бензина — 0,016 г/с. Суммарный индекс опасности выбросов мраморообрабатывающей фабрики составил 481,6. Удельный вес взвешенных веществ в суммарном индексе опасности составляет 43,16 %, марганца — 34,29 %, пыли неорганической — 21,94 %. Удельный вес остальных компонентов эмиссий мраморообрабатывающей фабрики не превышает 1 %.

Далее в работе рассчитан риск хронической интоксикации, связанный с выбросами в воздушный бассейн города стационарными источниками обрабатывающего предприятия. Оценка риска хронической интоксикации проводится исходя из априорного утверждения о том, что человек в напряженной экологической ситуации под действием химических загрязнений чувствует себя дискомфортно и при этом включаются адаптационно-приспособительные механизмы. Длительное напряжение этих механизмов ведет к появлению стрессорных реакций, увеличению содержания свободных радикалов в организме и, в итоге, к возникновению того или иного патологического состояния хронического характера.

Суммарное значение риска хронической интоксикации, связанного с эмиссиями мраморообрабатывающей фабрики, находится в пределах от $9,95 \times 10^{-6}$ до $1,25 \times 10^{-4}$ (в зависимости от зоны воздействия на территории города). Максимальные значения риска выявлены в ТВК № 3 ($1,25 \times 10^{-4}$),

расположенной в Новобайдаевском микрорайоне города, и в ТВК № 2 ($9,31 \times 10^{-5}$) — в Орджоникидзевском районе. Минимальные значения отмечаются в ТВК № 1 ($9,95 \times 10^{-6}$) — Куйбышевский район; в ТВК № 9 ($1,41 \times 10^{-5}$) — Новоильинский район. Вклад пыли неорганической в формирование риска хронической интоксикации для населения г. Новокузнецка от выбросов рассматриваемого предприятия составил от 20,07 % до 62,31 % (в зависимости от зоны воздействия); оксида азота — от 13,43 % до 51,27 %; взвешенных веществ — 8,27-16,35 %; оксида углерода — 2,82-10,75 %; марганца — 1,36-2,95 % (табл. 2).

Индекс опасности концентраций, индуцируемый выбросами предприятия по обработке мрамора, по точкам воздействия определен в пределах от $2,68 \times 10^{-4}$ до $2,6 \times 10^{-3}$; при этом значения индекса не превышают приемлемого уровня, равного 1. Наиболее критическими органами и системами организма человека, подверженными воздействию взвешенных и токсичных компонентов выбросов, являются органы дыхания (индекс опасности $2,68 \times 10^{-4} - 2,6 \times 10^{-3}$), иммунная система (индекс опасности $1,52 \times 10^{-4} - 1,91 \times 10^{-3}$), центральная нервная система ($9,77 \times 10^{-5} - 5,69 \times 10^{-4}$), кровеносная система ($1,88 \times 10^{-5} - 1,24 \times 10^{-4}$).

Оценка риска от воздействия канцерогенных веществ не может базироваться на величинах пороговых доз и концентраций. Считается, что даже небольшое число молекул химического соединения способно вызвать изменения в единичной клетке с последующей неконтролируемой клеточной пролиферацией и развитием в отдельный период после воздействия клинических признаков злокачественных новообразований. Значения индивидуального ингаляционного канцерогенного риска, связанного с выбросами бензина стационарными источниками мраморообрабатывающей фабрики, для населения г. Новокузнецка приведены в таблице 3.

Канцерогенный риск в контрольных точках находится в пределах от $6,23 \times 10^{-10}$ до $6,07 \times 10^{-9}$, что не превышает уровень приемлемого риска. Мак-

Таблица 2
Риск хронической интоксикации по точкам воздействия (доли единицы)
Table 2
The risk of chronic intoxication at exposure points (fractions of a unit)

№ ТВК	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ДиЖелезо триоксид	$4,90 \times 10^{-7}$	$2,14 \times 10^{-6}$	$2,84 \times 10^{-6}$	$8,59 \times 10^{-7}$	$5,8 \times 10^{-7}$	$5,06 \times 10^{-7}$	$4,39 \times 10^{-7}$	$5,72 \times 10^{-7}$	$3,35 \times 10^{-7}$
Марганец	$2,94 \times 10^{-7}$	$1,28 \times 10^{-6}$	$1,71 \times 10^{-6}$	$5,15 \times 10^{-7}$	$3,48 \times 10^{-7}$	$3,03 \times 10^{-7}$	$2,63 \times 10^{-7}$	$3,43 \times 10^{-7}$	$2,01 \times 10^{-7}$
Фтористый водород	$2,94 \times 10^{-8}$	$1,28 \times 10^{-7}$	$1,71 \times 10^{-7}$	$5,15 \times 10^{-8}$	$3,48 \times 10^{-8}$	$3,03 \times 10^{-8}$	$2,63 \times 10^{-8}$	$3,43 \times 10^{-8}$	$2,01 \times 10^{-8}$
Оксид азота	$5,10 \times 10^{-6}$	$2,44 \times 10^{-5}$	$3,37 \times 10^{-5}$	$9,14 \times 10^{-6}$	$5,86 \times 10^{-6}$	$5,28 \times 10^{-6}$	$4,56 \times 10^{-6}$	$5,99 \times 10^{-6}$	$3,46 \times 10^{-6}$
Диоксид серы	$1,12 \times 10^{-8}$	$5,37 \times 10^{-8}$	$7,42 \times 10^{-8}$	$2,01 \times 10^{-8}$	$1,29 \times 10^{-8}$	$1,16 \times 10^{-8}$	$1,00 \times 10^{-8}$	$1,32 \times 10^{-8}$	$7,61 \times 10^{-9}$
Оксид углерода	$1,07 \times 10^{-6}$	$5,12 \times 10^{-6}$	$7,07 \times 10^{-6}$	$1,92 \times 10^{-6}$	$1,23 \times 10^{-6}$	$1,11 \times 10^{-6}$	$9,56 \times 10^{-7}$	$1,26 \times 10^{-6}$	$7,25 \times 10^{-7}$
Бензин	$1,35 \times 10^{-7}$	$6,44 \times 10^{-7}$	$8,90 \times 10^{-7}$	$2,41 \times 10^{-7}$	$1,55 \times 10^{-7}$	$1,39 \times 10^{-7}$	$1,20 \times 10^{-7}$	$1,58 \times 10^{-7}$	$9,13 \times 10^{-8}$
Взвешенные вещества	$8,22 \times 10^{-7}$	$1,23 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-5}$	$4,95 \times 10^{-6}$	$3,34 \times 10^{-6}$	$2,91 \times 10^{-6}$	$2,53 \times 10^{-6}$	$3,29 \times 10^{-6}$	$1,93 \times 10^{-6}$
Пыль неорганическая	$2,00 \times 10^{-6}$	$4,70 \times 10^{-5}$	$6,26 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-5}$	$1,28 \times 10^{-5}$	$1,11 \times 10^{-5}$	$9,65 \times 10^{-6}$	$1,26 \times 10^{-5}$	$7,36 \times 10^{-6}$
Суммарно	$9,95 \times 10^{-6}$	$9,31 \times 10^{-5}$	$1,25 \times 10^{-4}$	$3,42 \times 10^{-5}$	$2,43 \times 10^{-5}$	$2,14 \times 10^{-5}$	$1,85 \times 10^{-5}$	$2,42 \times 10^{-5}$	$1,41 \times 10^{-5}$

Примечание: ТВК — точки воздействия концентраций.

Note: PEC — points of exposure to concentrations.

Таблица 3
 Пожизненный канцерогенный риск (доли единицы)
 Table 3
 Lifetime carcinogenic risk (fractions of a unit)

№ ТВК/РЕС	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Бензин	$9,19 \times 10^{-10}$	$4,40 \times 10^{-9}$	$6,07 \times 10^{-9}$	$1,65 \times 10^{-9}$	$1,06 \times 10^{-9}$	$9,51 \times 10^{-10}$	$8,21 \times 10^{-10}$	$1,08 \times 10^{-9}$	$6,23 \times 10^{-10}$

Примечание: ТВК – точки воздействия концентраций.

Note: PEC - points of exposure to concentrations.

симальный уровень риска отмечается в ТВК № 3 (Новобайдаевский микрорайон) и ТВК № 2 (Орджоникидзевский район); минимальный уровень – в ТВК № 9 (Новоильинский район).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неблагоприятное состояние окружающей среды является одним из основных факторов ухудшения состояния здоровья городского населения. Наличие сконцентрированных на ограниченной территории стационарных источников, выбрасывающих взвешенные и токсичные вещества в атмосферу, является фактором загрязнения воздушной среды города эмиссиями фабрики по обработке мрамора, которые оказывают локальное

воздействие на формирование общего аэрогенного риска для здоровья населения Новокузнецка.

Методология оценки риска имеет важное значение для определения приоритетных загрязняющих веществ, которые вносят основной вклад в нарушение состояния здоровья жителей. Также одним из основных направлений использования данной методологии является возможность ранжирования районов города по уровням загрязнения, выявление территорий, наиболее неблагоприятных для проживания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Rakhmanin YuA, Novikov SM, Avaliani SL, Sinitsyna OO, Shashina TA. Actual problems of environmental factors risk assessment on human health and ways to improve it. *Health risk analysis*. 2015; (2): 4-11. Russian (Пахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л., Синицына О.О., Шашина Т.А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования //Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 4-11.)
- Novikov SM, Shashina TA, Dodina NS, Kislitsyn VA, Vorobiova LM, Goryaev DV et al. Comparative assessment of the multimedia cancer health risks caused by contamination of the Krasnoyarsk Krai regions' environment. *Hygiene and sanitation*. 2015; 94(2): 88-92. Russian (Новиков С.М., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицын В.А., Воробьева Л.М., Горяев Д.В. и др. Сравнительная оценка канцерогенных рисков здоровью населения при многосредовом воздействии химических веществ //Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 2. С. 88-92.)
- Avaliani SL, Bezpal'ko LE, Bobkova IE, Mishina AL. The perspective directions of development of methodology of the analysis of risk in Russia. *Hygiene and sanitation*. 2013; 92(1): 33-35. Russian (Авалиани С.Л., Безпалько Л.Е., Бобкова Т.Е., Мишина А.Л. Перспективные направления развития методологии анализа риска в России // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 1. С. 33-35.)
- Novikov SM, Fokin MV, Unguryanu TN. Actual problem of methodology and development of evidence-based health risk assessment associated with chemical exposure. *Hygiene and sanitation*. 2016; 95(8): 711-716. Russian (Новиков С.М., Фокин М.В., Унгурияну Т.Н. Актуальные вопросы методологии и развития доказательной оценки риска здоровью населения при воздействии химических веществ //Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 8. С. 711-716.)
- Klimov PV, Surzhikov VD, Surzhikov DV, Bol'shakov VV. Assessment of anthropogenic air pollution in Novokuznetsk. *Newsletter of the Kemerovo State University*. 2011; (2): 190-194. Russian (Климов П.В., Суржииков В.Д., Суржииков Д.В., Большаков В.В. Оценка антропогенного загрязнения атмосферного воздуха г. Новокузнецка //Вестник Кемеровского государственного университета. 2011. № 2. С. 190-194.)
- Golikhov RA, Surzhikov DV, Kislitsyna VV, Shtaiger VA. Influence of environmental pollution to the health of the population (review of literature). *Scientific Review. Medical sciences*. 2017; (5): 20-31. Russian (Голиков Р.А., Суржииков Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) //Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 5. С. 20-31.)
- Methods for calculating the dispersion of emissions of harmful (polluting) substances into the atmospheric air: Introduced from 6.06.17. Moscow, 2017. 110 p. Russian (Методы расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе: Введены с 6.06.17. М., 2017. 110 с.)

8. Guidelines for the assessment of the public health risk when exposed to chemicals polluting the environment «G 2.1.10.1920-04». Moscow: Federal Center for Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health, 2004. 143 p. Russian (Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 2004. 143 с.)
9. Shcherbo AP, Kiselev AV, Negrienko KV, Mironenko OV, Filatov VN. Environment and health: approaches to risk assessment. St. Petersburg: SPbMAPO Publ., 2002. 376 p. Russian (Щербо А.П., Киселев А.В., Негриенко К.В., МIRONENKO О.В., Филатов В.Н. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска. СПб.: СПбМАПО, 2002. 376 с.)



Статья поступила в редакцию 20.02.2020 г.

Довбета Е.В., Ооржак О.В., Полутарников Е.А., Мозес В.Г., Шапкин А.А.
Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕПУЗЫРНО-ТОЛСТОКИШЕЧНО-ВЛАГАЛИЩНО-КОЖНОГО СВИЦА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Урогенитальные свищи являются чрезвычайно тяжелым осложнением, которое требует качественной хирургической коррекции. Даная патология негативно влияет на все аспекты качества жизни женщины – сексуальную, психологическую, физическую и социальную. В настоящее время в структуре причин урогенитальных свищей на первое место вышли гинекологические операции. Основной патогенез развития свищей во время оперативного лечения связан с ятрогенным механическим, термическим и/или ишемическим повреждением тканей и наложением лигатуры через ткани влагалища и мочевого пузыря.

Не смотря на появление новых методов диагностики, новых синтетических шовных материалов и эндоскопической техники, диагностика и лечение урогенитальных свищей остается чрезвычайно сложной задачей. В статье приведен клинический случай наглядно иллюстрирующий всю сложность диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: урогенитальный свищ, диагностика

Dovbeta E.V., Oorzhak O.V., Polutarnikov E.A., Moses V.G., Shapkin A.A.

Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

A CLINICAL CASE OF URINARY-COLONIC-VAGINAL-SKIN FISTULA

Urogenital fistulas are an extremely serious complication that requires high-quality surgical correction. This pathology negatively affects all aspects of a woman's quality of life - sexual, psychological, physical and social. Currently, in the structure of the causes of urogenital fistulas, gynecological operations have come first. The main pathogenesis of fistula development during surgical treatment is associated with iatrogenic mechanical, thermal and/or ischemic tissue damage and ligature through the tissues of the vagina and bladder.

Despite the emergence of new diagnostic methods, new synthetic suture materials and endoscopic techniques, the diagnosis and treatment of urogenital fistulas remains an extremely difficult task. The article presents a clinical case that clearly illustrates the complexity of the diagnosis and treatment of this pathology.

Key words: urogenital fistula, diagnosis

Урогенитальные свищи являются чрезвычайно тяжелым осложнением, которое требует качественной хирургической коррекции. Даная патология негативно влияет на все аспекты качества жизни женщины – сексуальную, психологическую, физическую и социальную [1].

Эпидемиология урогенитальных свищей точно не установлена и колеблется в диапазоне 0,3-2 % [2]. Данный размах в частоте заболевания обусловлен разным уровнем медицины в развитых и развивающихся странах, и, по мнению многих исследователей, не отражает истинные масштабы этой проблемы [3]. Для стран с бедной экономикой проблема урогенитальных свищей связана не только со сложностями в диагностике, но и с проблемой лечения. Например, в Эфиопии урогенитальные свищи диагностируются ежегодно у 9000 женщин, однако только 1200 из них получают качественное хирургическое лечение [4].

В прошлом самой распространенной причиной урогенитальных свищей являлись длительные и затрудненные роды – длительное стояние головки плода в одной плоскости таза сопровождалось ишемией окружающих тканей, включая переднюю стенку влагалища. По данным литературы, в развивающихся странах, вплоть до 20 века, до 90 % свищей были акушерскими и были обусловлены низким качеством медицинской помощи [5].

В настоящее время в структуре причин урогенитальных свищей на первое место вышли гинекологические операции. Этот феномен во многом обусловлен улучшением во всем мире качества акушерской помощи, снижением диапазона показаний для применения акушерских щипцов и расширением показаний к оперативному абдоминальному родоразрешению [6]. Метаанализ 2014 года показал, что гинекологические операции были причиной формирования урогенитальных свищей примерно в

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Иформация для цитирования:

Довбета Е.В., Ооржак О.В., Полутарников Е.А., Мозес В.Г., Шапкин А.А. Диагностика и лечение мочепузырно-толстокишечно-влагалищно-кожного свища (клинический случай) // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 58-62.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10010

81-91 % случаев [5], причем частота формирования свищей была выше при абдоминальных операциях, нежели при вагинальном доступе — 0,18 % против 0,025 % [7]. Основной патогенез развития свищей во время оперативного лечения связан с ятрогенным механическим, термическим и/или ишемическим повреждением тканей и наложением лигатуры через ткани влагалища и мочевого пузыря [8, 9].

Особое место в структуре урогенитальных свищей занимают так называемые «постлучевые мочеполовые свищи», встречающиеся в 1-5 % случаев и возникающие в результате лучевой терапии (облучения) злокачественных новообразований органов малого таза [10]. Считается, что факторами риска постлучевого урогенитального свища является несоблюдение установленных норм лучевой нагрузки и интервалов между сеансами, индивидуальная чувствительность, изменения тканей на фоне опухолевого процесса и предшествующего хирургического лечения.

Несмотря на появление новых методов диагностики, новых синтетических шовных материалов и эндоскопической техники, диагностика и лечение урогенитальных свищей остается чрезвычайно сложной задачей. Частота рецидивов при оперативном лечении урогенитальных свищей достигает 15-20 %. Приведенный ниже клинический случай наглядно иллюстрирует всю сложность диагностики и лечения данной патологии [11].

Пациентка Б. 38 лет поступила в хирургическое отделение № 1 Кемеровской областной клинической больницы имени С.В. Беляева в ноябре 2019 г. На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на наличие свищей на передней брюшной стенке, поступление мочи, кала из свищей и влагалища, в связи с чем ей приходится ограничивать себя в еде.

Из анамнеза заболевания: в сентябре 2008 г. больной в связи с бесплодием (мужской фактор) была проведена процедура ЭКО и выполнены две подсадки эмбрионов, без эффекта. В декабре 2008 года пациентка по экстренной помощи поступила в гинекологический стационар с перфорацией гнойной tuboовариальной опухоли с двух сторон, разлитым гнойно-фибринозным перитонитом, вторичным аппендицитом, илеитом. В экстренном порядке больной была выполнена нижняя срединная лапаротомия, тотальная гистерэктомия, билатеральная аднексэктомия, кольпостомия с дренированием брюшной полости. Течение послеоперационного периода было удовлетворительным, пациентка

была своевременно выписана из стационара на амбулаторный этап лечения.

В течение 6 месяцев после операции у больной отмечались жалобы на рези и учащенное мочеиспускание. В ноябре 2009 года пациентка была обследована урологом, выполнена цистоскопия, выявлены признаки сдавления мочевого пузыря извне (инфильтрат), амбулаторно проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия. Тем не менее, на фоне проводимой терапии у пациентки сохранялась дизурия, и в марте 2010 года ей вновь была выполнена цистоскопия с прицельной биопсией, при которой диагностирован хронический цистит. На фоне вновь проведенной антибактериальной терапии был отмечен кратковременный положительный эффект.

В связи с наличием инфильтрата малого таза и отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии в мае 2010 г. пациентка была госпитализирована в гинекологический стационар, где ей выполнена ревизия органов малого таза. В ходе оперативного вмешательства был диагностирован инфильтрат 10 × 12 см с вовлечением слепой кишки, подвздошной кишки, пряди большого сальника и стенки мочевого пузыря. Бригадой в составе хирурга уролога и гинеколога было выполнено разделение инфильтрата, дефектов в стенке кишки и мочевого пузыря не выявлено, малый таз дренирован перчаточного-марлевым дренажем. Течение послеоперационного периода было удовлетворительным, пациентка была своевременно выписана на амбулаторный этап лечения.

В январе 2011 года пациентка вновь была госпитализирована в урологический стационар с явлениями острого цистита. При обследовании выявлена лигатурная гранулема стенки мочевого пузыря, паравезикальный инфильтрат. Выполнена резекция стенки мочевого пузыря в пределах здоровых тканей. Послеоперационный период протекал удовлетворительно.

В течение последних четырех лет больная стала отмечать у себя появление свищей на передней брюшной стенке, поступление мочи, кала из свищей и влагалища. Данные жалобы динамически прогрессировали, в связи с чем последний год больная вынуждена была ограничивать себя в еде. Отмечает снижение социализации — испытывает трудности с общением с родственниками и друзьями, так как стесняется своего заболевания.

При объективном осмотре: телосложение астеническое, при росте 172 см вес составлял 52 кг (ИМТ

Сведения об авторах:

ДОВБЕТА Евгений Владимирович, врач-хирург, хирургическое отделение № 1, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ООРЖАК Орлан Валерийович, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением № 1, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ПОЛУТАРНИКОВ Евгений Александрович, врач-хирург, хирургическое отделение № 1, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ШАПКИН Александр Анатольевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

17,5 м²/кг). Кожные покровы бледно-розового цвета, подкожно-жировая клетчатка не выражена. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологии не выявлено. При осмотре живот асимметричен за счет наличия послеоперационных рубцов, мягкий, при пальпации болезненный над лоном, где определяется инфильтрат до 7 см в диаметре и кожный свищ диаметром 1 см, из которого определяется поступление мочи и кала. Еще одно свищевое отверстие выявлено в правой подвздошной области, из которого определяется гнойное отделяемое. Стул 1 раз в сутки, жидкий. Мочеиспускание болезненное, моча с примесью кала и пузырьков газа.

При лабораторном исследовании выявлена анемия легкой степени тяжести.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без патологии. В передней брюшной стенке, в правой подвздошной области, определяется свищевой ход шириной 5-6 мм в косоперечном направлении, связанный со свищем по средней линии, который распространяется в брюшную полость. Дно свищевых ходов при ультразвуковом сканировании не визуализируется.

Проведено МРТ органов малого таза с контрастным усилением: определяются выраженные послеоперационные рубцово-спаечные изменения в полости таза, с фиксацией петель сигмовидной кишки к передне-верхнему контуру мочевого пузыря, со свищевым сообщением их просветов, с наличием свищей на передней брюшной стенке.

Проведено МСКТ по методике виртуальной колоноскопии: определяется инфильтрат в малом тазу с наличием свищевых сообщений между передней брюшной стенкой, сигмовидной кишкой, мочевым пузырем и слепой кишкой.

Проведена фистулография: водорастворимый контраст введен в свищевой ход, определяются два свищевых хода с заполнением подвздошной, правых отделов толстой кишки и сигмовидной кишки, мочевого пузыря.

На основании полученных данных установлен диагноз: «Воспалительный инфильтрат малого таза, мочепузырно-толстокишечно-влагалишно-кожный свищ».

После предоперационной подготовки пациентки выполнена срединно-срединная лапаротомия. При ревизии выявлен плотный, не делимый инфильт-

Рисунок 1
МСКТ брюшной полости
Picture 1
MSCT of the abdominal cavity

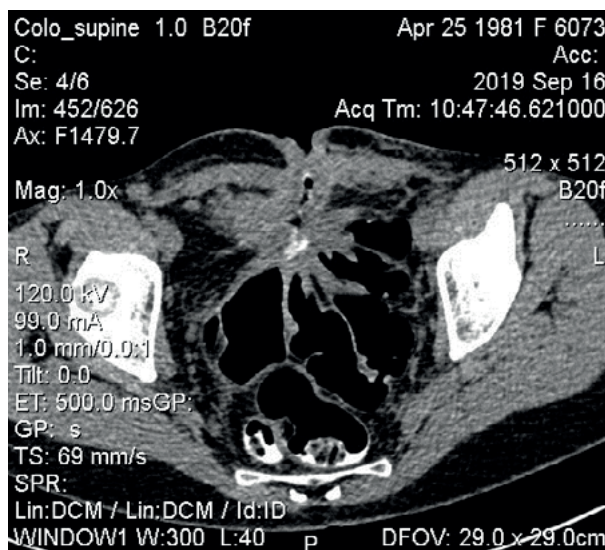
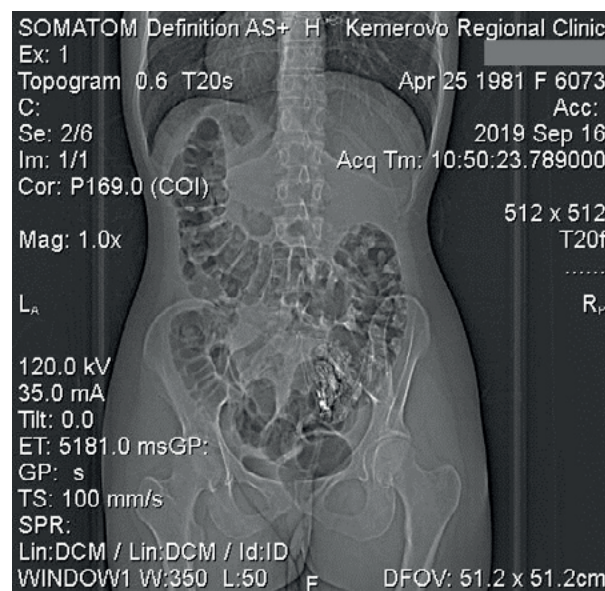


Рисунок 2
Обзорная МСКТ брюшной полости
Picture 2
Overview abdominal MSCT



Information about authors:

DOVBETA Evgeny Vladimirovich, surgeon, surgical department N 1, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

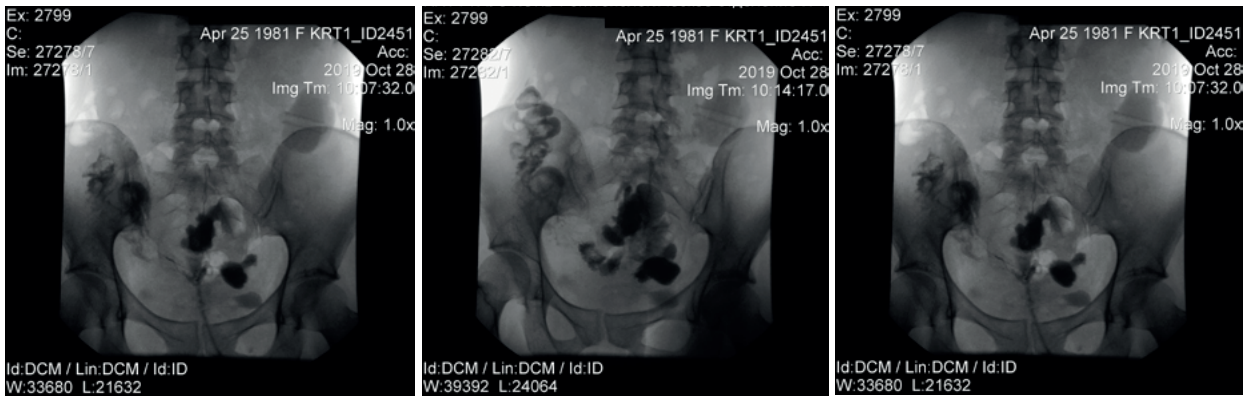
OORZHAK Orlan Valeriyovich, candidate of medical sciences, head of the surgical department N 1, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

POLUTARNIKOV Evgeny Aleksandrovich, surgeon, surgical department N 1, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

SHAPKIN Alexander Anatolyevich, candidate of medical sciences, docent, department of faculty surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Рисунки 3-5
Фистулография – серия снимков
Pictures 3-5
Fistulography – a series of images



трат с вовлечением терминального отдела подвздошной кишки, слепой кишки, сигмовидной кишки, стенки мочевого пузыря и плотной фиксацией к передней брюшной стенке в области свища. Для отключения из пассажа пораженных отделов тонкой и толстой кишки больной наложена концевая илеостома.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На вторые сутки пациентка активизирована, ей было разрешено пить, а при восстановлении перистальтики была назначена щадящая диета. В кожную фистулу установлен катетер Фолея, подтекание мочи не отмечается. После проведенной антибактериальной и противовоспалительной терапии пациентка выписана на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Данная операция является первым этапом в лечении сложного мочепузырно-толстокишечно-влагалищно-кожного свища. Пациентка осмотрена на амбулаторном этапе спустя 2 месяца, самочувствие удовлетворительное, дизурических симптомов нет, отмечается увеличение веса на 7 кг. Больная готовится ко второму этапу реконструктивного оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие данного осложнения у больной было обусловлено типичными техническими сложностями при гинекологических операциях, которые хорошо

Рисунок 6
Мочепузырно-толстокишечно-влагалищно кожный свищ
Picture 6
Urinary-colonic-vaginal skin fistula



описаны в литературе: выраженный спаечный процесс, нарушение анатомии органов малого таза, обусловленное наличием инфильтрата, urgentный характер вмешательства [12]. Данный клинический пример подтверждает общепринятое мнение, что в такой ситуации, даже при соблюдении всех правил хирургии, риски формирования свищей остаются высокими.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Jiménez-Romero ME, Saucedo-Giménez I, Gimeno-Cerezo C, et al. Post-hysterectomy uretero-vaginal fistula: Laparoscopic management with ureteroneocystostomy and psoas hitch. *Arch Esp Urol.* 2019; 72(4): 428-435.
2. Cowgill KD, Bishop J, Norgaard AK. Obstetric fistula in low-resource countries: an under-valued and under-studied problem – systematic review of its incidence, prevalence, and association with stillbirth. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2015; 15: 193.

3. Li X, Wang P, Liu Y, Liu C. Minimally invasive surgical treatment on delayed uretero-vaginal fistula. *BMC Urol.* 2018; 18(1): 96.
4. Report on the meeting for the prevention and treatment of obstetric fistula. 18-19 July. London, New York: Technical Support Division, 2001.
5. Ghoniem GM, Warda HA. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab J Urol.* 2014; 12(2): 97-105.
6. Rogers RG, Jeppson PC. Current Diagnosis and Management of Pelvic Fistulae in Women. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(3): 635-650.
7. Hilton P, Cromwell DA. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service – a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008? *BJOG.* 2012; 119: 1447-1445.
8. Brummer TH, Seppälä TT, Härkki PS. National learning curve for laparoscopic hysterectomy and trends in hysterectomy in Finland 2000-2005. *Hum Reprod.* 2008; 23: 840-845.
9. Eisenach IA, Vlasova VV, Zakharov IS. Early mesh-associated postoperative complications when installing synthetic mesh implants with two and four sleeves in women with genital prolapse. *Medicine in Kuzbass.* 2017; 16(1): 61-64. Russian (Эйзенах И.А., Власова В.В., Захаров И.С. Ранние mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов с двумя и четырьмя рукавами у женщин с пролапсом гениталий // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 1. С. 61-64.)
10. Kochakarn W, Ratana-Olarn K, Viseshsindh V et al. Vesico-vaginal fistula: experience of 230 cases. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83(10): 1129-1132.
11. Williams G, Goh J, Browning A, et al. A tertiary experience of vesico-vaginal and urethro-vaginal fistula repair: factors predicting success. *BJU Int.* 2009; 104(6): 874.
12. Goh JT, Krause HG, Browning A, Chang A. Classification of female genito-urinary tract fistula: Inter- and intra-observer correlations. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(1): 160-163.

