

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ХАМНУЕВА Л.Ю., ХАНТАКОВА Е.А., АНДРЕЕВА Л.С. – 2019
УДК: [616.379-008.64+616.12-008.46]:615.252.349.7

DOI:

ОПТИМАЛЬНАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хамнуева Л.Ю., Хантакова Е.А., Андреева Л.С.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В обзоре обсуждается проблема повышенного риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время сахарный диабет рассматривается как самостоятельный и независимый фактор развития сердечно-сосудистых катастроф. Приведены убедительные данные результатов крупнейших рандомизированных долгосрочных многоцентровых исследований: EMPA-REGOUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose), DECLARE – TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) по снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом на фоне оптимально подобранной эффективной сахароснижающей терапии. Обсуждается новый класс инновационных сахароснижающих препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Подробно рассматриваются гликемические и негликемические фармакологические эффекты данной группы препаратов. Большое внимание привлекают кардиопротективные и нефропротективные свойства этих лекарственных средств. Обсуждаются последние рекомендации Американской диабетической ассоциации / Европейской ассоциации по изучению диабета, Российской ассоциации эндокринологов («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019) по персонализации выбора сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, кардиопротекция.

OPTIMAL HYPOGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE: MODERN RECOMMENDATIONS

Khamnueva L. Yu., Khantakova E. A., Andreeva L. S.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The review discusses the problem of increased risk of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. Currently, diabetes is considered as an independent factor in the development of cardiovascular catastrophes. Convincing results of large randomized long-term multicenter studies to reduce the risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on the background of optimally selected effective hypoglycemic therapy are presented: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) and DECLARE – TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events). A new class of innovative hypoglycemic drugs with insulin-independent mechanism of action – inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 – is discussed. Glycemic and non-glycemic pharmacological effects of this group of drugs are studied in detail. Great attention is drawn to cardioprotective and nephroprotective properties of these drugs. The latest recommendations of the American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes, and the Russian Association of Endocrinologists (Standards of Specialized Diabetes Care, 2019) on personalizing the choice of hypoglycemic drugs in patients with diabetes and chronic heart failure are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; cardioprotection.

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из важнейших проблем в клинической практике врача. Несмотря на достигнутые успехи в немедикаментозной и медикаментозной терапии, ХСН по-прежнему имеет неблагоприятный прогноз и серьезное социально-экономическое бремя для общества. Проведенные исследования показывают, что пациенты с ХСН имеют в 4 раза большую распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) (20%), чем пациенты без ХСН (4-6%) [18], которая достигает 44% у пациентов с СД 2, госпитализированных с ХСН [11]. Исследование Framingham Heart Study, продолжавшееся 20 лет, показало, что сахарный диабет независимо повышает риск сердечной недостаточности в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин по сравнению с контрольной группой того же возраста [15;16]. По данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) риск развития ХСН у пациентов СД2 увеличивается в 1,85 раза [12].

Таким образом, на сегодняшний день накапливается все больше данных, указывающих связь развития ХСН непосредственно с СД, как самостоятельным

фактором риска ее развития. С целью оценки эффективности проводимого лечения СД на клинические исходы ввели понятие выраженных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, объединяющих сердечно-сосудистую и общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) и нестабильной стенокардии, а также реваскуляризацию коронарных артерий [9].

Комбинированная первичная конечная точка стала обязательной для оценки безопасности всех сахароснижающих препаратов с 2008 года, когда FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами) ввела требование о проверке нулевой гипотезы, что лекарственный сахароснижающий препарат, по крайней мере, не увеличивает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо. В большинстве клинических исследований используется трех- или четырехкомпонентная комбинированная первичная конечная точка, включающая в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефа-

тальное ОНМК и госпитализацию по поводу СН.

В 2015 году были представлены результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которые внесли кардинальные изменения в стратегии ведения пациентов СД 2 типа и ХСН. В исследовании участвовали 4687 пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии и 2333 пациента, получавших плацебо. Комбинированная первичная конечная точка была представлена смертью от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальным ИМ и ОНМК. Медиана длительности лечения составила 2,6 года, а наблюдения – 3,1 года. В группе пациентов, получавших эмпаглифлозин, частота наступления комбинированной первичной конечной точки была ниже на 14% по сравнению с плацебо ($p=0,04$). Различия между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% ($p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% ($p=0,002$). Обращает внимание, что различия достигались уже на первом году лечения, частота нефатальных ИМ ($p=0,22$) и ОНМК ($p=0,16$) не отличалась между группами [31].

В 2017 году опубликованы результаты исследовательской программы CANVAS, в которой показано снижение частоты госпитализации по поводу ХСН в группе, принимавшей канаглифлозин, на 33% [21].

В 2018 году были опубликованы результаты крупнейшего исследования DECLARE – TIMI 58, в которое было включено 17160 пациентов с СД 2 типа и факторами риска развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, из них 10186 больных на момент включения не имели клинически значимого атеросклероза. Пациенты были рандомизированы на группы приема дапаглифлозина в дозе 10 мг или плацебо, медиана длительности наблюдения составила 4,2 года. По данным исследования частота госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий была достоверно ниже в группе дапаглифлозина на 17% ($p=0,005$), что было достигнуто за счет снижения частоты госпитализаций на 27%, в то время как различий по частоте сердечно-сосудистых событий выявлено не было. Также группы не различались по смертности от всех причин [30].

Эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин относятся к группе ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Это новый класс сахароснижающих препаратов привлекает большое внимание благодаря своим гипогликемическим и негликемическим эффектам. Действие этой группы лекарственных средств основано на инсулиннезависимом механизме снижения уровня гликемии: ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки и индукция глюкозурического эффекта. Совокупность этих механизмов нивелирует глюкозотоксичность среды [10], что повышает, в свою очередь, чувствительность периферических тканей к инсулину и способствует улучшению секреторной функции β -клеток поджелудочной железы [25].

Результаты многих клинических исследований последних лет свидетельствуют о различных негликемических эффектах действия иНГЛТ-2 помимо эффективного снижения глюкозы в крови. Так, иНГЛТ-2 рассматриваются как препараты, оказывающие следующие эффекты: снижение массы тела и артериального давления (АД) [7;17], кардиопротективное действие [20]. У пациентов, принимающих иНГЛТ-2, обсуждается улучшение метаболизма митохондриального аппарата кардиомиоцитов сердечной мышцы, смещение метаболизма в сторону окисления жирных кислот, а незначительное повышение уровня кетоновых тел при приеме этой группы препаратов может рассматриваться, как дополнительный источник энергии для кардиомиоцита в условиях ХСН [6;19].

В фокусе обсуждения возможных механизмов положительного влияния на течение ХСН находятся раз-

витие осмотического диуреза, повышение экскреции с мочой натрия, уменьшение коэффициента жесткости стенки артерий, уровня мочевого кислоты и массы тела, снижение как систолического, так и диастолического давления [3]. Следует отметить, что снижение АД является долгосрочным эффектом [27]. Также установлено, что одним из многочисленных эффектов действия иНГЛТ-2 является снижение концентрации в крови предсердного натрийуретического пептида. За счет развития осмотического диуреза, снижения объема циркулирующей крови на фоне приема препаратов этой группы снижается преднагрузка и постнагрузка, т.е. формируется кардиоренальная защита [24].

Обсуждается нефропротективный эффект применения иНГЛТ-2, заключающийся в снижении интенсивности воспаления и оксидативного стресса. Первые данные в отношении нефропротекции иНГЛТ-2 были продемонстрированы в доклинических исследованиях на животных. Так, в исследовании N. Terami с соавт. (2014) у лабораторных животных на фоне применения дапаглифлозина наблюдалось значимое снижение интенсивности альбуминурии [29]. На сегодняшний день одной из главных гипотез нефропротективного действия иНГЛТ-2 выступает следующая: в связи с механизмом действия, направленного на увеличение глюкозурии и натрийуреза, повышается доставка ионов натрия в область Macula Densa (плотного пятна) дистального канальца, что приводит к констрикции аферентной артериолы клубочка и снижению внутриклубочковой артериальной гипертензии и экскреции альбумина [14].

Имеются данные об улучшении пуринового обмена на фоне лечения иНГЛТ-2: обсуждается снижение уровня мочевого кислоты в крови, вероятно связанное с повышением ее экскреции с мочой [2]. На фоне применения иНГЛТ-2 может наблюдаться незначительное повышение гематокрита, которое, по-видимому, может быть связано с осмотическим диурезом [28].

Следует отметить, что эффективность иНГЛТ-2 зависит от функционального состояния почек: суточная экскреция глюкозы снижается по мере ухудшения фильтрационной функции почек [13;23].

Снижение массы тела происходит за счет потери энергии, опосредованной глюкозурией [22], и сопровождается уменьшением количества висцерального жира [4]. Этот эффект, несомненно, важен для пациента с сахарным диабетом 2 типа, так как снижение массы тела способствует более лучшему гликемическому контролю, уменьшает инсулинорезистентность и позволяет снизить риски развития сердечно-сосудистых катастроф [26].

Предметом дальнейшего изучения является влияние терапии иНГЛТ-2 на показатели липидного обмена; обсуждаются изменения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) на фоне терапии иНГЛТ-2, отмечено незначительное увеличение их концентрации в крови. Так, по данным исследования T. Filippatos с соавт. (2013) применение дапаглифлозина в группе больных сахарным диабетом 2 типа привело к снижению уровня триглицеридов и повышению уровня ЛПВП в крови [8]. Нивелируя интенсивность оксидативного стресса посредством улучшения гликемического и липидного контроля иНГЛТ-2, возможно, могут участвовать в снижении риска развития атеросклероза.

Таким образом, иНГЛТ-2 на сегодняшний день являются наиболее многообещающими препаратами для лечения СД2 при ХСН, что нашло отражение в Консенсусе ADA/EASD от 2018 г. (Американской диабетической ассоциации / Европейской ассоциации по изучению диабета) по управлению сахарным диабетом 2 типа. На основании этого документа назначение сахароснижающих препаратов должно проводиться персонализировано в зависимости от главенствующей клинической ситуации с предварительной оценкой со-

стояния сердечно-сосудистой системы. Изменение образа жизни, включая контроль массы тела и физической активности – основополагающие принципы ведения пациентов СД 2, препаратом первой линии медикаментозной терапии остается метформин (при отсутствии противопоказаний). У пациентов с ХСН предпочтение следует отдать группе препаратов иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами в отношении ХСН при адекватной скорости клубочковой фильтрации.

При недостижении целевого гликированного гемоглобина (HbA1c) интенсификация терапии достигается добавлением препаратов других групп с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью – агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) или препаратов других классов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4, кроме саксаглиптина, базальный инсулин, препараты сульфонилмочевины последней генерации с низким риском гипогликемии; не рекомендуется назначение тиазолидиндионов [5].

В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (РАЭ, 2019) в рамках персонализации выбора сахароснижающих препаратов у больных с ХСН или с высоким риском ее развития рекомендуется использовать иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии. У больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска

преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1. В то же время у пациентов в ежедневной клинической практике применение этой группы препаратов имеет ограничения по возрасту; врачу необходимо учитывать риск развития гиповолемии и ортостатической гипотензии, мочевой инфекции. Использование иНГЛТ-2 нецелесообразно при выраженной инсулиновой недостаточности [1].

Таким образом, выбор оптимальной сахароснижающей терапии с доказанной эффективностью с учетом состояния сердечно-сосудистой системы, позволяет лечащему врачу быть уверенным в эффективном контроле гликемии и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СД 2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 02.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Bailey C., Gross J., Hennicken D., et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // BMC Med. 2013. Vol. 11. P.43.
3. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // Am. Soc. Hypertens. 2014. Vol. 8. №4. P.269-275.
4. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P.1020-1031.
5. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASD, ADA 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. P.2669-701. DOI: 10.2337/dci18-003.
6. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. №7. P.1108-1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
7. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. №9. P.1730-1735.
8. Filippatos T., Elisaf M. High density lipoprotein and cardiovascular diseases // World J. Cardiol. 2013. Vol. 5. P.210-214.
9. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // Am J. Cardiol. 2011. Vol. 108 (3 Suppl). P.52B-8B.
10. Giacconi A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009. Vol. 19. №5. P.365-377.
11. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // Am Heart J. 2007. Vol. 154. P.277-278.
12. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // Arch Intern Med. 2001. №161. P.996-1002.
13. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., et al. // Clin. Pharmacokinet. 2016. Vol. 55. №2. P.209-223.
14. Kalra S., Singh V., Nagrle D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review // Adv. Ther. 2016. Vol. 33. №9. P.1502-1518. DOI: 10.1007/s12325-016-0379-5.
15. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // Am J. Cardiol. 1974. Vol. 34. P.29-3411.
16. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. P.2035-2038.
17. Lambers Heerspink H., Zeeuw De, Wie L., et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. P.853-862.
18. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E., Dei Cas A. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // Herz. 2016. Vol. 41. №3. P.201-207. DOI: 10.1007/s00059-016-4415-7.
19. Lопасчук G.D., Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon // Cell. Metab. 2016. Vol. 24. №2. P.200-202.
20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. №21. P.2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.
21. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. №9. P.691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
22. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. №2. P.125-134.
23. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Fountaine R.J., et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus // J Clin Pharmacol. 2017. Vol. 57. №11. P.1432-1443. DOI: 10.1002/jcph.955.
24. Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus // Cureus. 2017. Vol. 9. №10. P.1751.
25. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence // Diabetes Metab. 2014. Vol. 40 (6 Suppl 1). P.4-11.
26. Seifalian A., Filippatos T., Joshi J., Mikhailidis D. Obesity and arterial compliance alterations // Curr. Vasc. Pharmacol.

2010. Vol. 8. P.155-168.

27. Sha S.D., Polidori T., et al. Effect of the sodium glucose co transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol.16. №11. P.1087-1095.

28. Shah N., Deeb W., Choksi R., Epstein B. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. P.80-94.

29. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., Hatanaka T., et al.

Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777.

30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 380. №4. P.347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

31. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P.2117-2128.

REFERENCES

1. Standartsof Specialized Diabetes Care / Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th Edition (revised). Moscow, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. (in Russian).

2. Bailey C., Gross J., Hennicken D., et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. P.43.

3. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. №4. P.269-275.

4. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P.1020-1031.

5. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *EASD, ADA 2018 // Diabetes Care.* 2018. Vol. 41. P.2669-701. DOI: 10.2337/dci18-003.

6. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. №7. P.1108-1114. DOI: 10.2337/dci16-0330

7. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. №9. P.1730-1735.

8. Filippatos T., Elisaf M. High density lipoprotein and cardiovascular diseases // *World J. Cardiol.* 2013. Vol. 5. P.210-214.

9. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // *Am J. Cardiol.* 2011. Vol. 108 (3 Suppl). P.52B-8B.

10. Giaccari A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 19. №5. P.365-377.

11. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Am Heart J.* 2007. Vol. 154. P.277-278.

12. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // *Arch Intern Med.* 2001. №161. P.996-1002.

13. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., et al. // *Clin. Pharmacokinet.* 2016. Vol. 55. №2. P.209-223.

14. Kalra S., Singh V., Nagrle D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review // *Adv. Ther.* 2016. Vol. 33. №9. P.1502-1518. DOI: 10.1007/s12325-016-0379-5.

15. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in

congestive heart failure: the Framingham study // *Am J. Cardiol.* 1974. Vol. 34. P.29-3411.

16. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. P.2035-2038.

17. Lambers Heerspink H., Zeeuw De, Wie L., et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. P.853-862.

18. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E., Dei Cas A. Novelinsight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // *Herz.* 2016. Vol. 41. №3. P.201-207. DOI: 10.1007/s00059-016-4415-7.

19. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon // *Cell. Metab.* 2016. Vol. 24. №2. P.200-202.

20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. №21. P.2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.

21. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. №9. P.691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.

22. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. №2. P.125-134.

23. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Fountaine R.J., et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Pharmacol.* 2017. Vol. 57. №11. P.1432-1443. DOI: 10.1002/jcph.955.

24. Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus // *Cureus.* 2017. Vol. 9. №10. P.1751.

25. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence // *Diabetes Metab.* 2014. Vol. 40 (6 Suppl 1). P.4-11.

26. Seifalian A., Filippatos T., Joshi J., Mikhailidis D. Obesity and arterial compliance alterations // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. P.155-168.

27. Sha S.D., Polidori T., et al. Effect of the sodium glucose co transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol.16. №11. P.1087-1095.

28. Shah N., Deeb W., Choksi R., Epstein B. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. P.80-94.

29. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., Hatanaka T., et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777.

30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 380. №4. P.347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

31. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P.2117-2128.

Информация об авторах:

Хамнуева Лариса Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail:hamnueval@mail.ru, ORCID:0000-0001-6296-898X, SPIN: 4933-3080; Хантакова Екатерина Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail: hantakova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8180-6238, SPIN: 1518-6606; Андреева Лариса Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и

иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru, ORCID:0000-0003-4687-0004; SPIN: 2221-7452.

Information About the Authors:

Larisa Yurena Khamnueva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: hamnueval@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6296-898X, SPIN: 4933-3080; Ekaterina Alexandrovna Khantakova – PhD, Assistant of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: hantakovaea@mail.ru, ORCID:0000-0002-8180-6238, SPIN: 1518-6606; Larisa Sergeevna Andreeva – PhD, Docent of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru, ORCID:0000-0003-4687-0004; SPIN: 2221-7452

© БЕРСЕНЕВ Г.А., ИЛЬЧИЧЁВА Е.А., БУЛГАТОВ Д.А. – 2019
УДК:616.447:616.71]-036.6-039.42

DOI:

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Берсенов Г.А., Ильичёва Е.А., Булгатов Д.А.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Третичный гиперпаратиреоз – заболевание, в основе которого лежит формирование автономно функционирующей аденомы околощитовидной железы и увеличение выработки ПТГ с развитием гиперкальциемии на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза. Данный обзор литературы посвящен вопросам диагностики и лечения третичного гиперпаратиреоза. Обзор включает разделы: определение понятия третичного гиперпаратиреоза; возможности дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза; хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза. Целью данного обзора литературы является изучение имеющихся на сегодняшний день данных о понятии, диагностике и лечении третичного гиперпаратиреоза. Обзор литературы выполнен в англоязычных базах данных MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlearlibrary, используя ключевые слова: «secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment», «tertiary hyperparathyroidism diagnosis treatment», «development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism», «surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism». Так же был выполнен поиск в русскоязычной базе данных eLibrary, используя ключевые слова: «вторичный гиперпаратиреоз диагностика лечение», «третичный гиперпаратиреоз диагностика, лечение», «прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза», «хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза». Критерием отбора являлся возраст статей не старше 15 лет от момента публикации. Как отсутствие единого понимания данной проблемы, так и отсутствие специфических диагностических проб и рекомендаций по лечению говорит о необходимости дальнейшего изучения третичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз; третичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; трансплантация почки; дифференциальная диагностика; хирургическое лечение.

IN REFERENCE TO THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

Bersenev G.A., Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A.
(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. Tertiary hyperparathyroidism is a disease based on the formation of an autonomously functioning parathyroid adenoma and an increase in PTH production with the development of hypercalcemia against the background of long-existing secondary hyperparathyroidism. This literature review focuses on the diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism. The review includes sections: definition of tertiary hyperparathyroidism; differential diagnosis of various forms of hyperparathyroidism; surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. The purpose of this review of the literature is to study the currently available data on the concept, diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism. A literature review was carried out in the English-language databases MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlear library, using the key words: “secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism”, “surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism”. A search was also performed in the Russian-language eLibrary database using the keywords: “secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism diagnosis, treatment”, “progression of secondary hyperparathyroidism”, “surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism”. The selection criterion was the age of articles no older than 15 years from the date of publication. Both the lack of a common understanding of this problem, and the lack of specific diagnostic tests and treatment recommendations suggest the need for further study of tertiary hyperparathyroidism.

Key words: hyperparathyroidism; tertiary hyperparathyroidism; chronic kidney disease; kidney transplantation; differential diagnosis; surgical treatment.

Понятие третичного гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – это синдром, который включает в себя гиперпродукцию паратиреоидного гормона (ПТГ) основными клетками околощитовидных желез, нарушение фосфорно-кальциевого обмена и поражение органов-мишеней (почки, костная ткань). Гиперпродукция ПТГ может возникать как автономно (независимо от уровня кальция крови), так и в ответ на физиологические стимулы [5].

В зависимости от различных патогенетических механизмов выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз. Основные характеристики различных

видов гиперпаратиреоза представлены в таблице 1.

Первое употребление термина «третичный гиперпаратиреоз» относится к 1963 году. В «Медицинском журнале Новой Англии» St. Goar опубликовал клинический случай о пациентке, у которой на фоне хронической болезни почек сформировалась функциональная автономия ткани околощитовидной железы и развилась аденома околощитовидной железы [13].

На сегодняшний день нет единого общепринятого определения третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ). В русскоязычных источниках под ТГПТ понимается развитие автономно функционирующей аденомы около-

Характеристика различных видов гиперпаратиреоза

Заболевание	Первичный гиперпаратиреоз	Вторичный гиперпаратиреоз	Третичный гиперпаратиреоз
Определение	Первичная автономная гиперпродукция ПТГ ОЩЖ	Гиперпродукция ПТГ ОЩЖ в ответ на естественные стимулы - гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкого уровня кальцитриола в крови	Приобретенная автономная гиперпродукция ПТГ в результате прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью и после трансплантации почки.
Уровень кальция	В пределах верхней границы нормы или повышенным	В пределах нормальных значений или понижен	Повышенный
Морфологический эквивалент	-аденома ОЩЖ -гиперплазия ОЩЖ -рак ОЩЖ	диффузная гиперплазия	диффузно-узловая гиперплазия, автономная узловая пролиферация.
Количество желез вовлеченных в патологический процесс	-1 ОЩЖ (при аденоме и раке ОЩЖ) -от 2-ух и более при гиперплазии	от 2ух и более	от 2-ух и более
Основной метод лечения	Хирургический	Медикаментозная терапия, при неэффективности которой - хирургический	Медикаментозная терапия, при неэффективности которой - хирургический

Примечания: ПТГ- паратиреоидный гормон, ОЩЖ – околоститовидная железа.

щитовидной железы и увеличение выработки ПТГ на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза [3]. Среди иностранных авторов существует два определения ТГПТ. «Третичным» называется гиперкальциемический гиперпаратиреоз, при котором формируется состояние автономной функции ткани околоститовидной железы [34]. Так же ТГПТ является гиперпаратиреоз, который сохраняется и/или прогрессирует после трансплантации почки [20].

Возможности дифференциальной диагностики различных видов гиперпаратиреоза

Существуют определенные трудности в постановке диагноза, поскольку различные по этиологии формы гиперпаратиреоза имеют сходные данные показателей кальций-фосфорного обмена.

Так сочетание нормального уровня кальция и повышенного уровня ПТГ в сыворотке крови наблюдается при нормокальциемической форме ПГПТ и при ВГПТ на фоне снижения уровня кальцитриола вследствие различных причин (на фоне лечения препаратами лития, у пациентов с ХБП, у пациентов с хроническим дефицитом витамина D, у пациентов с мальабсорбцией).

Для дифференциальной диагностики предложена проба с тиазидными диуретиками [1,12]. Данная группа препаратов повышает реабсорбцию кальция в почках. Назначение тиазидных диуретиков приводит к устранению гиперкальциемии, связанной со «сбросом» лишнего кальция и нормализации уровня ПТГ [34]. При нормокальциемической форме ПГПТ тиазидные диуретики не снижают уровень ПТГ и способствуют развитию гиперкальциемии [1].

На сегодняшний день является актуальным вопрос дифференциальной диагностики нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита витамина D.

М.М. Немп и соавт. указывают на сложности при дифференциальной диагностике ВГПТ от ПГПТ в связи с похожими биохимическими показателями [18]. Ряд авторов указывают на пациентов с низким уровнем кальцитриола и высоким уровнем ПТГ в крови, что, по их мнению, свидетельствует о наличии ВГПТ на фоне дефицита/недостатка витамина D [2,32]. Так, при ожирении дефицит кальцитриола встречается до 60% случаев, у них же почти в 50% случаев имеется ВГПТ [2].

Кальцитриол и ПТГ действуют синергично, оказывая гиперкальциемический эффект. При этом существует и непосредственное отрицательное взаимодействие кальцитриола с паратиреоцитами – угнетающее (при избытке витамина) и стимулирующее (при его недостатке) синтез ПТГ через молекулярные механизмы транскрипции гена и непосредственного взаимодействия со специфическими рецепторами [8].

Дифференциальная диагностика нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита ви-

тамина D важна с точки зрения лечения, в том числе хирургического. Коррекция дефицита/недостатка кальцитриола позволяет дифференцировать первичный и вторичный гиперпаратиреоз в более короткие сроки, объяснить нормокальциемический вариант ПГПТ и избежать дополнительных методов исследования по топической диагностике и неоправданных операций [6].

Для дифференциальной диагностики нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита витамина D предложена проба с назначением препаратов витамина D [7]. У пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ прием холекальциферола в течение 3-6 месяцев приводит к возникновению незначительной гиперкальциемии и незначительному снижению уровня ПТГ. У пациентов с дефицитом/недостатком кальцитриола прием подобных препаратов приводит к снижению уровня ПТГ до нормальных значений при сохранении уровня кальция на нормальном или верхнем нормальном уровне [4].

На сегодняшний день в изученной литературе нет специфического лабораторного диагностического теста, который позволял бы дифференцировать третичную форму гиперпаратиреоза от других.

Хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза

С. Susan и соавт. [29] сообщают, что основной метод лечения третичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек в стадии заместительной почечной терапии и после трансплантации почек – хирургический. Согласно авторам, показаниями к хирургическому лечению у данных пациентов являются:

- Тяжелая гиперкальциемия (сывороточный кальций > 11,5 или 12 мг/дл)
- Стойкая гиперкальциемия (сывороточный кальций > 10,2 мг/дл, более трех месяцев до одного года успешно проведенной трансплантации почки)
- Остеопения (низкая минеральная плотность кости)

- Клинически выраженный гиперпаратиреоз, сопровождающийся следующими симптомами: усталость, кожный зуд, боль в костях или патологические переломы костей, язвенная болезнь, изменения психического статуса, наличие мочекаменной болезни в анамнезе.

С. Susan и соавт. [29] отдают предпочтение субтотальной паратиреоидэктомии у пациентов с третичным гиперпаратиреозом, предотвращая тем самым риск послеоперационной гипокальциемии. Тимэктомия авторы рекомендуют выполнять в случае, когда имеются затруднения в уверенности полного удаления нижних паращитовидных желез, а так же в случае наличие очага в области тимуса при скинтиграфии.

G. Cocchiara и соавт., изучая вопросы лечения вторичного и третичного гиперпаратиреоза, провели обзор литературы [9]. Проанализировав данные литературы,

яж. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми

авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 29.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №4. С.5-16.
2. Головач И.Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем // БСП. 2012. Т. 3. №7. С.36-40.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
4. Кравчун Н.А., Чернявская И.В., Титова Ю.А., Ефименко Т.И. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза // Клиницист. 2015. Т. 4. №9. С.47-52.
5. Рожинская Л.Я., Смориц В.Н., Бельцевич Д.Г. Гиперпаратиреоз. Эндокринная хирургия / Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2014.
6. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Киев: Экспресс-полиграф, 2011.
7. Черенько С.М., Бандура Г.В. Влияние дефицита витамина D на клиническое течение заболевания и ранний послеоперационный период у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. Запорожье, 2013. С.179-181.
8. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальная диагностика // Международный эндокринологический журнал. 2014. №6. С.174-181.
9. Cocchiara G., Fazzotta S., Palumbo V.D., et al. The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism // Review. Clin Ter. 2017. Vol. 168. №2. P.158-167.
10. Coulston J.E., Egan R., Willis E., Morgan J.D. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism // Br J Surg. 2010. Vol. 97. P.1674-1679.
11. Cruzado J.M., Moreno P., Torregrosa J.V., et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism // J Am Soc Nephrol. 2015. Vol. 27. P.2487-2494.
12. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang Ch. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013. Vol. 98. P.2734-2741.
13. Goar St. Case records of Massachusset general hospital // N Engl J Med. 1963. Vol. 268. P.943-953.
14. Drueke T., Martin D., Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P.1828-1839.
15. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study // Nephrol Dial Transplant. 2004. Vol. 19. №5. P.1281-1287.
16. Fraser W.D. Hyperparathyroidism // Lancet. 2009. Vol. 374. P.145-158.
17. Gilat H., Feinmesser R., Vinkler Y., et al. Clinical and operative management of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation: a single-center experience // Head Neck. 2007. Vol. 29. P.996-1001.
18. Hemn M.M., Shekhani M.A., Bnar J. Normocalcemic

- hyperparathyroidism. Case Rep Clin Med. 2014. Vol. 3. P.253-256.
19. Jager M.D., Emmanouilidis N., Jackobs S., et al. Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism // Surgery. 2014. Vol. 155. P.22-32.
20. Kebebew E., Duh Q.Y., Clark O.H. Tertiary hyperparathyroidism – histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy // Arch Surg. 2004. Vol. 139. P.974-977.
21. Marcocci C., Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism // N Engl J Med. 2011. Vol. 365. P.2389-2397.
22. Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S. Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes // Surgery. 2009. Vol. 146. P.1130-1137.
23. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management // Surg Clin North Am. 2009. Vol. 89. №5. P.1227-1239.
24. Rayes N., Seehofer D., Schindler R., et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients // Arch Surg. 2008. Vol. 143. P.756-761.
25. Reinhardt W., Bartelworth H., Jockenhövel F., et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation // Nephrology Dialysis Transplantation. 1998. Vol. 13. №2. P.436-442.
26. Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A., Brown A.J. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P.1737-1744.
27. Rothmund M., Wagner P.K., Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial // World J Surg. 1991. Vol. 15. №6. P.745-750.
28. Sadideen H.M., Taylor J.D., Goldsmith D.J. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up // Int Urol Nephrol. 2012. Vol. 44. P.275-281.
29. Santos R.O., Ohe M.N., Carvalho A.B., et al. Total parathyroidectomy with pre-renal intramuscular autotransplantation in renal patients: a prospective study of 66 patients // J Osteoporos. 2012. Vol. 63. P.1243-1245.
30. Tominaga Y., Uchida K., Haba T., et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38. №1. P.168-171.
31. Touvier M., Deschasaux M., Montourcy M., Sutton A. Interpretation of plasma PTH concentrations according to -25(OH) D status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. №4. P.1196-1203.
32. Triponez F., Dossèh D., Hazzan M., et al. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation // Br J Surg. 2005. Vol. 92. P.1282-1287.
33. Triponez F., Kebebew E., Dossèh D., et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation // Surgery. 2006. Vol. 140. P.990-999.
34. Yacobi-Bach M., Serebro M., Greenman Y., Tordjman K. Letter to the editor: thiazides are not inducers of PTH secretion: a comment on normocalcemic hyperparathyroidism // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 100. №2. P.40-65.

REFERENCES

1. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V. Hypercalciuria: principles of differential diagnostics // Experimental and Clinical Urology. 2015. №4. P.5-16. (in Russian)
2. Golovach I.Yu. Disorders of Bone Mineral Density and Secondary Osteoporosis in Pathology of Hepatobiliary System and Gastrointestinal Tract: at the Crossing of Problems // BSP.

2012. Vol. 3. №7. P.36-40. (in Russian)
3. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (in Russian)
4. Kravchun N.A., Chernyavskaya I.V., Titova Y.A., Efimenko T.I. Differential diagnosis of normocalcemic variant of hyperparathyroidism // Clinician. 2015. №4. P.47-52. (in

Russian)

5. Rozhinskaya L.Y., Smorschak V.N., Beltsevich D.G. Hyperparathyroidism Endocrine Surgery / Ed. I.I. Dedova, N.S. Kuznetsova, G.A. Melnichenko. Moscow: Litterra, 2014. (in Russian)

6. Cherenko S.M. Primary hyperparathyroidism: the basics of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment. Kiev: Express-polygraph, 2011. (in Russian)

7. Cherenko S.M., Bandura G.V. The effect of vitamin D deficiency on the clinical course of the disease and the early postoperative period in patients with primary hyperparathyroidism. Modern aspects of surgical endocrinology: Materials of the III Ukrainian-Russian symposium. Zaporozh'e, 2013. P.179-181. (in Russian)

8. Cherenko S.M. Primary hyperparathyroidism: modern laboratory diagnostics and differential diagnosis. // International Endocrinology Journal. 2014. №6. P.174-181. (in Russian)

9. Cocchiara G., Fazzotta S., Palumbo V.D., et al. The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism // Review. Clin Ter. 2017. Vol. 168. №2. P.158-167.

10. Coulston J.E., Egan R., Willis E., Morgan J.D. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism // Br J Surg. 2010. Vol. 97. P.1674-1679.

11. Cruzado J.M., Moreno P., Torregrosa J.V., et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism // J Am Soc Nephrol. 2015. Vol. 27. P.2487-2494.

12. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang Ch. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013. Vol. 98. P.2734-2741.

13. Goar St. Case records of Massachusetts general hospital // N Engl J Med. 1963. Vol. 268. P.943-953.

14. Druke T., Martin D., Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P.1828-1839.

15. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study // Nephrol Dial Transplant. 2004. Vol. 19. №5. P.1281-1287.

16. Fraser W.D. Hyperparathyroidism // Lancet. 2009. Vol. 374. P.145-158.

17. Gilat H., Feinmesser R., Vinkler Y., et al. Clinical and operative management of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation: a single-center experience // Head Neck. 2007. Vol. 29. P.996-1001.

18. Hemn M.M., Shekhani M.A., Bnar J. Normocalcemic hyperparathyroidism. Case Rep Clin Med. 2014. Vol. 3. P.253-256.

19. Jager M.D., Emmanouilidis N., Jackobs S., et al. Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism // Surgery. 2014. Vol. 155. P.22-32.

20. Kebebew E., Duh Q.Y., Clark O.H. Tertiary hyperparathyroidism – histologic patterns of disease and results

of parathyroidectomy // Arch Surg. 2004. Vol. 139. P.974-977.

21. Marcocci C., Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism // N Engl J Med. 2011. Vol. 365. P.2389-2397.

22. Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S. Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes // Surgery. 2009. Vol. 146. P.1130-1137.

23. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management // Surg Clin North Am. 2009. Vol. 89. №5. P.1227-1239.

24. Rayes N., Seehofer D., Schindler R., et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients // Arch Surg. 2008. Vol. 143. P.756-761.

25. Reinhardt W., Bartelworth H., Jockenhövel F., et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation // Nephrology Dialysis Transplantation. 1998. Vol. 13. №2. P.436-442.

26. Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A., Brown A.J. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P.1737-1744.

27. Rothmund M., Wagner P.K., Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial // World J Surg. 1991. Vol. 15. №6. P.745-750.

28. Sadideen H.M., Taylor J.D., Goldsmith D.J. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up // Int Urol Nephrol. 2012. Vol. 44. P.275-281.

29. Santos R.O., Ohe M.N., Carvalho A.B., et al. Total parathyroidectomy with presteral intramuscular autotransplantation in renal patients: a prospective study of 66 patients // J Osteoporos. 2012. Vol. 63. P.1243-1245.

30. Tominaga Y., Uchida K., Haba T., et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38. №1. P.168-171.

31. Touvier M., Deschasaux M., Montourcy M., Sutton A. Interpretation of plasma PTH concentrations according to -25(OH) D status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. №4. P.1196-1203.

32. Triponez F., Dossèh D., Hazzan M., et al. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation // Br J Surg. 2005. Vol. 92. P.1282-1287.

33. Triponez F., Kebebew E., Dossèh D., et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation // Surgery. 2006. Vol. 140. P.990-999.

34. Yacobi-Bach M., Serebro M., Greenman Y., Tordjman K. Letter to the editor: thiazides are not inducers of PTH secretion: a comment on normocalcemic hyperparathyroidism // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 100. №2. P.40-65.

Информация об авторах:

Берсенеv Глеб Александрович – аспирант научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: glbersenev17@gmail.com), ORCID: 0000-0002-6887-8325; Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 40-78-28; e-mail: lena_isi@mail.ru), ORCID: 0000-0002-2081-8665; Булгагов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: bbd-x@mail.ru), ORCID: 0000-0002-2440-0813

Information About the Authors:

Bersenev Gleb Aleksandrovich – Postgraduate of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: glbersenev17@gmail.com) ORCID: 0000-0002-6887-8325; Ilyicheva Elena Alekseyevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Thoracic Surgeon at the Thoracic Surgical Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 40-78-28; e-mail: lena_isi@mail.ru) ORCID: 0000-0002-2081-8665; Bulgatov Dmitriy Aleksandrovich – Junior Researcher at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: bbd-x@mail.ru) ORCID orcid.org/0000-0002-2440-0813

ТРАВМАТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ

Яриков А.В.¹, Туткин А.В.², Леонов В.А.³, Фраерман А.П.², Перльмуттер О.А.²,
Тихомиров С.Е.⁴, Цыганков Д.А.⁵, Цыганков А.М.⁵

¹Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №39, Нижний Новгород, Россия;

³Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

⁴Городская больница № 1, Новороссийск, Россия;

⁵Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия)

Резюме. Из всей травмы нервной системы доля повреждений периферической нервной системы составляет 1-6%. Из этого числа на долю травмы плечевого сплетения и его ветвей приходится от 60 до 81%. Данная тема актуальна, поскольку неадекватное лечение травматических повреждений плечевого сплетения приводит к стойкой утрате нетрудоспособности. В работе приведена клиническая классификация травматических повреждений: по механизму повреждения: закрытые (тракционные и в результате удара в область ключицы со сдавливанием плечевого сплетения), открытые (колото-резанные, огнестрельные); по топографическому уровню: постганглионарное, интраспинальное, травма вторичных стволов. Уровень и характер повреждения плечевого сплетения определяется рентгенографией, его функциональное состояние определяется ЭНМГ, УЗИ указывает на гематому, МРТ позволяет определить авульсию корешка, рубцовые изменения, КТ-миелография – преганглионарное повреждение, а тепловизионное – поражение ветвей *plexus brachialis*. Хирургическим лечением повреждений плечевого сплетения занимаются нейрохирурги, травматологи, реконструктивные и пластические хирурги. В настоящее время используются 4 доступа: надключичный заднебоковой (вмешательство на верхнем и среднем стволе, сохраняет сосуды), подключичный (операции на вторичных пучках, коротких ветвях, также используется при необходимости невротизации межрёберных нервов), трансаксиллярный (визуализирует нижний ствол, задний надлопаточный (широкий доступ для всех стволов, но вызывает нестабильность шейного отдела позвоночника). Клиническое наблюдение травматической правой брахиоплексопатии, полученной в результате ДТП – падения с мотоцикла, отражает сложность маршрутизации пациентов, дифференциальной диагностики между сосудистой и нейрохирургической патологией, длительную реабилитацию. Данный случай демонстрирует сложность диагностики и реабилитации пациентов с этой патологией. Сделан вывод о том, что наиболее эффективной операцией при отрыве спинномозговых корешков будет невротизация.

Ключевые слова: плечевое сплетение; невротизация; травматическое повреждение плечевого сплетения; невролиз; брахиоплексопатия; тракционное повреждение; стволы плечевого сплетения.

TRAUMATIC BRACHIAL PLEXUS INJURY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

Yarikov A.V.¹, Tutkin A.V.², Leonov V.A.³, Fraerman A.P.², Perl'mutter O.A.²,
Tihomirov S.E.⁴, Cygankov D.A.⁵, Cygankov A.M.⁵

¹Privolzhsky District Medical Center, FMBA of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ²Municipal Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴Municipal Hospital No. 1, Novorossiysk, Russia, ⁵Mordovian State University named after NP Ogarev, Saransk, Russia)

Summary. Of all injuries to the nervous system, the percentage of peripheral nervous system injuries is 1-6%. Of this number, injuries to the brachial plexus and its branches account for between 60 and 81 %. This topic is relevant because inadequate treatment of traumatic injuries of the brachial plexus leads to permanent disability. The paper presents a clinical classification of traumatic injuries: according to the mechanism of damage: closed (traction and as a result of a blow to the clavicle area with compression of the brachial plexus), open (stab-cut, gunshot); on the topographical level: postganglionic, intraspinal, trauma of secondary trunks. The level and nature of damage to the brachial plexus is determined by radiography, its functional state is determined by ENMG, ultrasound indicates a hematoma, MRI allows you to determine root avulsion, scar changes, CT myelography – preganglionic damage, and thermal imaging-lesion of plexus brachialis branches.

Neurosurgeons, traumatologists, reconstructive and plastic surgeons are engaged in surgical treatment of mold plexus injuries. Currently, 4 accesses are used: supraclavicular posterolateral (intervention on the upper and middle trunk, saves blood vessels), subclavian (operations on secondary bundles, short branches, also used if necessary for neurotic intercostal nerves), transaxillary (visualizes the lower trunk), posterior supraclavicular (wide access for all trunks, but causes instability of the cervical spine). A clinical case of traumatic right brachioplexopathy resulting from a motorcycle accident reflects the complexity of patient routing, differential diagnosis between vascular and neurosurgical pathology, and long-term rehabilitation. This case demonstrates the complexity of diagnosis and rehabilitation of patients with this pathology. It is concluded that the most effective operation for severing spinal roots is neurotization.

Key words: brachial plexus; neurotization; traumatic injury of the brachial plexus; neurolysis; brachioplexopathy; traction damage; brachial plexus trunks.

Введение

Повреждения плечевого сплетения (ПС) считаются одним из наиболее серьезных видов травм опорно-двигательного аппарата в силу тяжелых необратимых функциональных нарушений. Эти нарушения заключаются в снижении чувствительности кожи руки вплоть до анестезии, атрофии мышц, формировании контрактур суставов, что приводит к полной утрате руки как органа труда на стороне повреждения [7]. Несмотря на большой интерес к проблеме травматического повреждения

ПС и некоторые успехи при лечении данной патологии – нозология остается серьезной медико-социальной проблемой [5,8]. Это связано, во первых, с постоянно растущей частотой поражения ПС среди населения трудоспособного возраста, а во вторых – с большими сроками временной нетрудоспособности пациентов и высоким процентом инвалидизации [20]. По данным различных авторов, из всей травмы нервной системы, доля травмы периферической нервной системы составляет 1-6% [1]. Из этого числа доля травмы собственно ПС и

его ветвей составляет от 60 до 81% [1]. Повреждения ПС чаще всего возникают вследствие ДТП – 74 %, остальные 26% приходится на прочие повреждения, полученные на производстве и в быту [5]. Повреждения стволов ПС редко встречаются как изолированные, чаще они сочетаются с политравмой – 78,3% [3].

Хирургия периферических нервов уходит своими корнями далеко в историю. Первые упоминания можно найти в работах Гиппократа, Галена и Авиценны [22]. Оперативные вмешательства, которые применяются в настоящее время, большей частью являются переосмыслением и дополнением того, что было разработано в середине XIX начале XX века. Современные достижения микрохирургии, нейрохирургии, фундаментальных наук, усовершенствование оптики позволили воплотить предложенные идеи на практике и подняться на новый технический уровень в данном вопросе.

В отличие от центральной нервной системы, периферическая обладает более высокими способностями к регенерации, но это не значит, что клиническое восстановление периферических нервов удовлетворяет надеждам пациентов и стараниям врачей. Лучший клинический прогноз отмечается при сохранении целостности невралной оболочки, чем при ее разрушении в случае нейротемезиса и отрыва корешков.

Классификация и диагностика

Существует несколько классификаций повреждений ПС.

По механизму повреждения [13]:

закрытые ПС:

– тракционные;

– в результате удара в область ключицы со сдавлением ПС между ключицей и I ребром, иногда с прямым повреждением ПС их отломками;

открытые повреждения, составляющие в мирное время 3-6% от общего числа повреждений ПС:

– колото-резаные;

– огнестрельные.

По топографическому уровню [3,6]:

– интраспинальное, преганглионарное повреждение C5-C8-Th1. Механизм травмы – высокоэнергетическая травма (ДТП, падение);

– постганглионарное (после выхода из межпозвоночного отверстия). Механизм – удар по надплечью с резким разведением угла между шеей и надплечьем и отведением головы кзади;

– травма вторичных стволов (подключичное поражение). Механизм – удар в ключицу с ее переломом.

Диагноз повреждения ПС ставится на основании анамнеза, жалоб, осмотра и инструментальных исследований [4]. К сожалению, не всегда первый врач, с которым сталкиваются данные пациенты, является нейрохирургом или неврологом. В ряде случаев травма ПС вызвана костно-травматической патологией, которая является травмирующим агентом. При обследовании больного следует обращать внимание не только на наличие гематомы в зоне проекции ПС, но и на характер пульса, общую гемодинамику и состояние кожных покровов пострадавшей конечности. Отек конечности, бледность её кожных покровов может говорить не только о наличии вывиха или перелома близлежащих костных структур, но и о повреждении магистральных сосудов.

Рентгенологическое исследование показано всем пациентам при подозрении на травму ПС, чтобы подтвердить или исключить наличие костной патологии [22]. По ее характеру можно предположить уровень и характер повреждения ПС. Так, переломы первых ребер и ключицы могут указывать на поражение нижнего ствола, а вывихи и переломы шейного отдела позвоночника – на повреждение корешков спинномозговых нервов [4,13]. Перелом лопатки служит причиной изолированного повреждения надлопаточного нерва. При переломе плеча в области хирургической шейки возможно повреждение подкрыльцового нерва [4]. Необходимо помнить о вероятности двухуровневого повреждения нервов при

диафизарных переломах плечевой кости со значительным смещением отломков. Выявленный на рентгенограмме подвывих плеча является следствием паралича стабилизирующих его над- и подостной мышц, двуглавой мышцы плеча.

Среди новых методов электродиагностики сохраняет практическое значение классическая электродиагностика, предложенная более 100 лет назад, при которой применяются накожные ложноуниполярные и биполярные электроды. Модели электростимуляторов «физиотрон-02», «миоволна» [3].

Электронеуромиография (ЭНМГ) – это исследование, которое позволяет определять функциональное состояние нервных проводников [15]. В случаях тяжелого повреждения выполнение ЭНМГ-исследования затруднено из-за резкого снижения амплитуды или полного отсутствия мышечных ответов [1]. Характер развивающихся изменений (по типу аксональной, демиелинизирующей или смешанной невропатии) связан с патогенезом той или иной формы брахиоплексопатии [5,22].

ЭНМГ в совокупности с клиническими данными позволяет решать ряд диагностических задач [15]:

1) выявление локализации поражения;

2) определение степени выраженных нарушенных функций (полное или частичное нарушение проводимости);

3) определение стадии и характера патологического процесса (денервации, реиннервации).

Ультразвуковая (УЗИ) диагностика.

Информативность УЗИ-диагностики может оцениваться по-разному. Ряд работ подтверждает возможность оценки структурного поражения ПС, в то время как другие авторы считают, что УЗИ информативно лишь для диагностики гематом [18,19]. Нельзя исключать этот метод хотя бы потому, что он один из самых доступных [1].

Характерными признаками на магнитно-резонансной томографии (МРТ) травматической плексопатии будут являться псевдоменингоцеле, нарушение целостности фасцикулярного рисунка, увеличение диаметра и интенсивности сигнала от ствола на определенном протяжении – все это указывает на авульсию корешка [2,19]. Так же МРТ позволяет выявить рубцовые изменения. Основным недостатком МРТ может являться невозможность выполнения исследования при наличии в организме пациента металлоконструкций.

Компьютерно-томографическая миелография (КТ-миелография). Главный ее недостаток заключается в инвазивности процедуры (введение контраста в субарахноидальное пространство) и лучевая нагрузка. В 90% случаев позволяет определить преганглионарное повреждение ПС [17].

Тепловизионное исследование основано на объективном выявлении инфракрасного излучения тканей [11]. Метод отличается абсолютной безопасностью, простотой, быстротой исследования и отсутствием противопоказаний. Тепловидение позволяет оценить степень и характер повреждения ПС и его ветвей [10]. Так, при полном анатомическом перерыве нервных стволов наблюдается выраженная термоасимметрия в зоне автономной иннервации с градиентом температуры до 2,5-3°C. При частичном повреждении нервных стволов, а также рубцовом их сдавлении градиент температуры не превышает 1,0-1,5°.

Хирургические доступы

Внедрение в реконструктивную хирургию микрохирургической техники повысило качество восстановления нервного ствола и стимулировало появление новых методик, базирующихся на использовании операционной оптики, специального инструментария, сверхтонкого шовного материала [5,21]. Нейрохирургия, ортопедия, пластическая и реконструктивная хирургия – три основные специальности, делящие поле хирургии периферических нервов [13]. В Европе, Азии и США растет число центров, специализирующихся в лечении

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтемиров Ш.М., Нинель В.Г., Коришунова Г.А., Щаницын И.Н. Высокоразрешающая ультрасонография в диагностике и хирургии периферических нервов конечностей (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2015. №3. С.116-125.
2. Алексеев Е.Д., Парфенов В.Е., Говенько Ф.С. Открытые и закрытые повреждения плечевого сплетения // Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. СПб., 2008. С.437-452.
3. Берснев В.П., Кокин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов. М.: Умный доктор, 2017. 552 с.
4. Берснев В.П., Кокин Г.С., Короткевич М.М. и др. Хирургическое лечение повреждений плечевого сплетения в результате вывиха плечевого сустава // Дальневосточный медицинский журнал. 1999. №4. С.95.
5. Богов А.А., Ханнанова И.Г. Тактика хирургического лечения повреждений плечевого сплетения // Практическая медицина. 2008. №1. С.64-66.
6. Говенько Ф.С., Монашенко Д.Н., Лукин Д.С., Команцев В.Н. Невротизация трех крупных нервов при тракционном повреждении плечевого сплетения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. №4. С.12-19.
7. Горшков Р.П., Нинель В.Г., Норкин И.А. и др. Возможности тендомиопластики в реабилитации больных с грубыми повреждениями стволов плечевого сплетения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. №3. С.403-407.
8. Джиганя Р., Короткевич М.М., Орлов А.Ю., Берснев В.П. История развития хирургии невропатии локтевого нерва на уровне кубитального канала // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019. Т. 11. №1. С.73-78.
9. Зоркова А.В., Григорьева В.Н., Гликин С.Е. Хирургическое лечение закрытых внутривольных травматических повреждений периферических нервов // Медицинский альманах. 2018. №5. С.134-137.
10. Кокин Г.С., Никулина В.А., Яковенко И.В. и др. К вопросу о реабилитации больных с повреждениями нервных стволов, поступивших на повторные операции // Дальневосточный медицинский журнал. 2002. №3. С.140.
11. Колесов С.Н. Тепловидение в оценке механизмов адаптации и компенсации при изолированном и сочетанном повреждении периферических нервов // Оптический журнал. 2013. Т. 80. №6. С.79-87.
12. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Живолупов С.А. и др. Клинико-инструментальные характеристики травматических поражений периферических нервов конечностей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. №3. С.50-56.
13. Новиков М.Л. Травматические повреждения плечевого сплетения: современные способы хирургической коррек-
- ции. Часть I. Диагностика повреждений плечевого сплетения // Нервно-мышечные болезни. 2012. №4. С.19-28.
14. Новиков М.Л., Торно Т.Э. Травматические повреждения плечевого сплетения и современные способы хирургической коррекции. Часть II. Тактика лечения повреждений плечевого сплетения // Нервно-мышечные болезни. 2013. №1. С.18-26.
15. Орлов А.Ю., Джиганя Р., Назаров А.С. и др. Дифференциальная диагностика невропатий локтевого нерва на уровне кубитального канала с конкурирующими заболеваниями // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. Т. 10. №2. С.5-11.
16. Орлов А.Ю., Кокин Г.С. Оперативные доступы при удалении опухоли периферических нервов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. Т. 168. №2. С.93-96.
17. Орлов А.Ю., Короткевич М.М., Каурова Т.А. Алгоритмизация диагностики основных конкурирующих заболеваний периферических нервов // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2012. Т. 4. №1. С.36-40.
18. Салтыкова В.Г., Голубев И.О., Меркулов М.В., Шток А.В. Роль ультразвукового исследования при планировании объема пластики периферических нервов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012. №4. С.62-69.
19. Салтыкова В.Г., Митков В.В., Карпов И.Н., Шток А.В. Ультразвуковая диагностика повреждений плечевого сплетения на различных уровнях // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010. №3. С.71-80.
20. Сидорович Р.Р. Применение невролиза в хирургическом лечении последствий травматического повреждения плечевого сплетения // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2005. Т. 4. №2. С.63-69.
21. Сидорович Р.Р., Смянович А.Ф. Метод аутонейропластики в лечении посттравматических дефектов структур плечевого сплетения // Новости хирургии. 2011. Т. 19. №4. С.83-88.
22. Федяков А.Г., Древаль О.Н., Кузнецов А.В. и др. Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «СФЕРО*ГЕЛЬ» и пленочного имплантата «ЭЛАСТОПОБ» при травме периферической нервной системы в эксперименте // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. №4. С.75-80.
23. Худяев А.Т., Мартель И.И., Самылов В.В. и др. Малоинвазивные методы лечения повреждений периферических нервов // Гений ортопедии. 2012. №1. С.85-88.
24. Шедренко В.В., Гуманенко Е.К., Кирьянова В.В. и др. Принципы ранней хирургической реабилитации нейротравмы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. Т. 172. №5. С.51-55.

REFERENCES

1. Ajtemirov SH.M., Ninel' V.G., Korshunova G.A., SHCHANicyan I.N. High-resolution ultrasonography in diagnostics and surgery of peripheral nerves of extremities (literature review) // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015. №3. P. 116-125 (in Russian).
2. Alekseev E.D., Parfenov V.E., Goven'ko F.S. Open and closed brachial plexus injuries // *Sbornik lekcij po aktual'nyh voprosam nejrohirurgii*. St. Petersburg, 2008. P.437-452 (in Russian).
3. Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. Practical guide to nerve surgery. Moscow: Umnij doctor, 2017. 552 p. (in Russian).
4. Bersnev V.P., Kokin G.S., Korotkevich M.M., et al. Surgical treatment of damage to the brachial plexus as a result of dislocation of the shoulder joint // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 1999. №4. P.95 (in Russian).
5. Bogov A.A., Hannanova I.G. Tactics of surgical treatment of brachial plexus injuries // *Prakticheskaja medicina*. 2008. №1. P.64-66 (in Russian).
6. Goven'ko F.S., Monashenko D.N., Lukin D.S., Komancev V.N. Neurotization of three major nerves in traction damage to the brachial plexus // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2012. №4. P.12-19 (in Russian).
7. Gorshkov R.P., Ninel' V.G., Norkin I.A., et al. Possibilities of tendomyoplasty in rehabilitation of patients with gross injuries of the brachial plexus trunks // *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2009. Vol. 5. №3. P.403-407 (in Russian).
8. Dzhiganija R., Korotkevich M.M., Orlov A.Ju., Bersnev V.P. History of ulnar neuropathy surgery at the level of the cubital canal // *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2019. Vol. 11. №1. P.73-78 (in Russian).
9. Zorkova A.V., Grigor'eva V.N., Glikin S.E. Surgical treatment of closed intra-barrel traumatic injuries of peripheral nerves // *Meditsinskij al'manah*. 2018. №5. P.134-137 (in Russian).
10. Kokin G.S., Nikulina V.A., Jakovenko I.V., et al. On the issue of rehabilitation of patients with damage to the nerve trunks received for repeated operations // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2002. №3. P.140 (in Russian).
11. Kolesov S.N. Thermal imaging in the assessment of adaptation and compensation mechanisms in isolated and combined damage to peripheral nerves // *Opticheskij zhurnal*. 2013. Vol. 80. №6. P.79-87 (in Russian).
12. Litvinenko I.V., Oдинаk M.M., Zhivolupov S.A., et al. Clinical and instrumental characteristics of traumatic lesions of the peripheral nerves of the extremities // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2018. №3. P.50-56 (in Russian).
13. Novikov M.L. Traumatic injuries of the brachial plexus:

modern methods of surgical correction. Part I. Diagnosis of brachial plexus injuries // *Nervno-myshechnye bolezni*. 2012. №4. P.19-28 (in Russian).

14. *Novikov M.L., Torno T.Je.* Traumatic injuries of the brachial plexus and modern methods of surgical correction. Part II. Tactics of treatment of brachial plexus injuries // *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013. №1. P.18-26 (in Russian).

15. *Orlov A.Ju., Dzhigania R., Nazarov A.S., et al.* Differential diagnosis of ulnar nerve neuropathies at the level of the cubital canal with competing diseases // *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018. Vol. 10. №2. P.5-11 (in Russian).

16. *Orlov A.Ju., Kokin G.S.* Surgical accesses for the removal of peripheral nerve tumors // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2009. Vol. 168. №2. P.93-96 (in Russian).

17. *Orlov A.Ju., Korotkevich M.M., Kaurova T.A.* Algorithmization of diagnostics of the main competing diseases of peripheral nerves // *Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2012. Vol. 4. №1. P.36-40 (In Russian).

18. *Saltykova V.G., Golubev I.O., Merkulov M.V., Shtok A.V.* The role of ultrasound in planning the volume of peripheral nerve plastic surgery // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 2012. №4. P.62-69 (in Russian).

19. *Saltykova V.G., Mit'kov V.V., Karpov I.N., Shtok A.V.*

Ultrasound diagnostics of brachial plexus injuries at various levels // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 2010. №3. P.71-80 (in Russian).

20. *Sidorovich R.R.* The use of neurolysis in the surgical treatment of the consequences of traumatic damage to the brachial plexus // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2005. Vol. 4. №2. P.63-69 (in Russian).

21. *Sidorovich R.R., Smejanovich A.F.* Autoneuroplasty method in the treatment of posttraumatic defects of brachial plexus structures // *Novosti hirurgii*. 2011. Vol. 19. №4. P.83-88 (in Russian).

22. *Fedjakov A.G., Dreval' O.N., Kuznecov A.V., et al.* Experimental substantiation of the use of the GEL implant "SPHERO°GEL" and the film implant "ELASTOPOB" ° for trauma of the peripheral nervous system in the experiment. *Bulletin of Transplantology and artificial organs // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009. Vol. 11. №4. P.75-80 (in Russian).

23/ *Hudjaev A.T., Martel' I.I., Samylov V.V., et al.* Minimally invasive methods of treatment of peripheral nerve injuries // *Genij ortopedii*. 2012. №1. P.85-88 (in Russian).

24. *Shhedrenok V.V., Gumanenko E.K., Kir'janova V.V., et al.* Principles of early surgical rehabilitation of neurotrauma // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2013. Vol. 172. №5. P.51-55 (In Russian).

Информация об авторах:

Яриков Антон Викторович – к.м.н., врач-нейрохирург и врач-травматолог-ортопед, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, Нижний Новгород, Россия, SPIN-код: 8151-2292, e-mail: anton-yarikov@mail.ru; Туткин Алексей Владимирович – врач-нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, 603028, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: tutkin.av@mail.ru; Леонов Василий Александрович – студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», 603950, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: valleomed@yandex.ru; Фраерман Александр Петрович – д.м.н., профессор, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, 603028, г. Нижний Новгород, Россия, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник группы микронеурологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: operacii39@mail.ru; SPIN-код: 2974-3349; Перльмуттер Ольга Александровна – д.м.н., профессор, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, 603028, г. Нижний Новгород, Россия, научный сотрудник группы микронеурологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» г. Нижний Новгород, Россия, SPIN-код: 1243-9601; Тихомиров Сергей Евгеньевич – к.м.н., зав. нейрохирургическим отделением ГБУЗ «Городская больница № 1» г. Новороссийск МЗ КК, Россия, к.м.н., e-mail: sergey.tikhomirov.1980@mail.ru; Цыганков Александр Михайлович – врач-нейрохирург медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» г. Саранск, 430005, Россия, e-mail: paraplegiya@yandex.ru; Цыганков Даниил Александрович – студент медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, г. Саранск, Россия, e-mail: paraplegiya@yandex.ru.

Information About the Authors:

Yarikov Anton Viktorovich – MD, PhD (Medicine), neurosurgeon and traumatologist-orthopedist, Federal State Budgetary Institution "Volga Regional Medical Center" FMBA and Municipal Clinical Hospital No. 39, Moskovskoye sh. 144, Nizhny Novgorod, Russia, SPIN code: 8151-2292, e-mail: anton-yarikov@mail.ru; Tutkin Alexey Vladimirovich – neurosurgeon Municipal Clinical Hospital No. 39, Moscow sh., 144, 603028, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: tutkin.av@mail.ru; Leonov Vasily Alexandrovich – student of Volga Research Medical University, 603950, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: valleomed@yandex.ru; Fraerman Alexander Petrovich – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, neurosurgeon, Municipal Clinical Hospital No. 39, Moscow Clinical Hospital, 144, 603028, Nizhny Novgorod, Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, Microneurosurgery Group, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: operacii39@mail.ru; SPIN code: 2974-3349; Perlmutter Olga Aleksandrovna – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, neurosurgeon Municipal Clinical Hospital No. 39, Moskovskoye shosse 144, 603028, Nizhny Novgorod, Russia, Honored Doctor of the Russian Federation, Researcher, Group of Microneurosurgery, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. SPIN code: 1243-9601; Tikhomirov Sergey Evgenievich – MD, PhD (Medicine), head, Neurosurgery Department of the City Hospital No. 1 Municipal Hospital Novorossiysk of the Ministry of Health, Russia, e-mail: sergey.tikhomirov.1980@mail.ru; Tsygankov Alexander Mikhailovich – neurosurgeon of the medical institute of the Mordovian State University named after N.P. Ogareva, Saransk, 430005, Russia, e-mail: paraplegiya@yandex.ru; Tsygankov Daniil Aleksandrovich – student of the medical institute of the Mordovian State University named after N.P. Ogareva, 430005, Saransk, Russia, e-mail: paraplegiya@yandex.ru.

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ
В ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (СООБЩЕНИЕ 2)**

Майборода А.А.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Генетическая гетерогенность в человеческой популяции обеспечена гаметообразованием, который путем рекомбинации аллелей дает фантастическое число вариантов гамет. В каждом потомке реализуется только одна комбинация этого многообразия, в соматических клетках потомков аллели не рекомбинируют, комбинация всех 25 тысяч пар аллелей остается в онтогенезе неизменной, обеспечивая фенотипическую индивидуальность каждого отдельного человека. Люди различаются вариантами одних и тех же признаков и вариантами их комбинаций. В человеческой популяции есть только одна качественная особенность, обеспеченная генетической программой, присущая только представительницам женского пола – вынашивать и рожать детей. У обоих полов следует различать два варианта признаков: 1) признаки, не изменяющиеся на протяжении онтогенеза, то есть, не зависящие от влияния окружающей среды; 2) признаки, способные изменять силу своего проявления в течение онтогенеза под воздействием средовых факторов. Окружающая среда может не только изменить генетический потенциал проявления второго варианта признаков, но и извратить его.

Ключевые слова: фенотипическая индивидуальность; генетическая гетерогенность; человеческая популяция; половые различия.

**GENETIC HETEROGENEITY AND PHENOTYPIC INDIVIDUALITY
IN THE HUMAN POPULATION (MESSAGE 2)**

Mayboroda A.A.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. Genetic heterogeneity in the human population is ensured by gametogenesis, which, through recombination of alleles, provides a fantastic number of gamete variants. Only one combination of this variety is realized in each descendant, alleles do not recombine in somatic cells of descendants, the combination of all 25 thousand pairs of alleles remains unchanged in ontogenesis, providing the phenotypic individuality of each individual person. People differ in variants of the same signs and variants of their combinations. In the human population there is only one qualitative feature provided by the genetic program, inherent only to female representatives – to bear and give birth to children. In both sexes, two types of signs should be distinguished: 1) signs that do not change during ontogenesis, that is, that do not depend on the influence of the environment; 2) signs capable of changing the strength of its manifestation during ontogenesis under the influence of environmental factors. The environment can not only change the genetic potential of the manifestation of the second variant of traits, but also pervert it.

Key words: phenotypic personality; genetic heterogeneity; human population; gender differences.

Генетическая программа у особей мужского ($22^a \cdot 2+XY$) и женского ($22^a \cdot 2+XX$) пола характеризуется полной идентичностью по аутосомам, но различиями в строении и функционировании гетерохромосом. Главное очевидное генетическое различие проявляется присутствием Y-хромосомы только у мужского пола и наличием X-хромосомы у особей женского пола.

Утверждение о полной идентичности генетической программы по аутосомам у обоих полов основано на закономерностях обмена нуклеотидами ДНК в мейозе. Во время первого мейоза между гомологичными хромосомами в результате кроссинговера мужские и женские аллели генов попадают в одну хромосому и гамета содержит какое-то количество отцовских и какое-то количество материнских локусов. Очевидно, что мужские и женские гаметы несут аллели от представителей обоих полов и содержат сегменты аллелей от отца, матери, деда и бабушки возможного ребенка. Это потенциальное разнообразие комбинаций родительских и прародительских аллелей в гаметах возникает равновероятно у обоих полов.

Главное генетическое различие проявляется присутствием Y-хромосомы у мужского пола. Формально Y-хромосома мужчин симметрична X-хромосоме женщин. X-хромосома содержит около 1200 генов, а Y-хромосома всего 50-90 генов. Количество генов в двух X-хромосомах женского генотипа, явно преобладает над количеством генов в мужском генотипе. Однако, механизм инактивации X-хромосомы уравнивает экспрессию генов второй X-хромосомы у двух полов. Достоверно установлено, что в соматических клетках женских особей одна X-хромосома инактивируется в начале эмбрионального развития, а у особей с до-

полнительной X-хромосомой (XXX, XXXX, XXY и др.) все X-хромосомы, кроме одной инактивируются [1,7]. Поэтому соматические клетки мужчин и женщин имеют одну активную X-хромосому независимо от числа X- и Y-хромосом в кариотипе. Анализ экспрессии генов X-хромосомы показал, что не все гены в X-хромосоме подвергаются инактивации: 15% генов избегает инактивации и экспрессируется в активных и в неактивных X-хромосомах; 10% генов инактивируется переменным (у некоторых женщин), при этом большинство генов, избегающих инактивации расположены на Xp плече [7]. 15% генов, которые избегают инактивации и экспрессируются в неактивных хромосомах, составляют около 180 генов, количество близкое к числу генов Y-хромосомы и по меркам генетической программы *H.sapiens* (25 тыс. генов) довольно соизмеримое для выравнивания экспрессии генов у двух полов. Небольшая разница числа активных генов у особей женского и мужского пола в X- и Y-хромосомах, скорее всего, определяет анатомические и физиологические способности к вынашиванию и деторождению.

Долгое время существовало мнение о том, что X- и Y-хромосома не участвует в кроссинговере во время гаметообразования [4]. Сегодня установлено, что в мужском мейозе X- и Y-хромосомы нормально спариваются и рекомбинируют на концах P и G-плеч. Эти участки X- и Y-хромосом идентичны друг другу, подвергаются гомологичной рекомбинации и получили обозначение как псевдоаутосомные области X- и Y-хромосом [5,7].

Генетическое определение пола происходит в момент, когда гаметы сливаются и образуется зигота, последующий процесс дифференцировки пола находится под контролем взаимодействующих генов. На началь-

ном этапе формирование первичной гонады обеспечивается одной X-хромосомой (она имеется у обоих полов), идет одинаково и неразличима у XX, XY и XO эмбрионов. Дифференцировка первичной гонады в половые железы и половые органы происходит под контролем второй половой хромосомы.

Развитие прогонады в семенники определяется присутствием Y-хромосомы. Ген *SRY* (sex-determining region on the Y) коротко экспрессируется в начале внутриутробного развития, кодирует фактор транскрипции и направляет развитие по мужскому типу. При этом клетки первичной гонады дифференцируются в клетки Сертоли, которые продуцируют антимюллеровский фактор, блокирующий образование парамезонефрического протока, еще одна часть клеток первичной гонады дифференцируется в клетки Лейдига, а соединительнотканнные клетки первичной гонады дают начало сперматогониям. В результате через 6 недель у эмбриона XY формируется типичное яичко с семенными канальцами и клетками Лейдига, которые секретируют **тестостерон**.

Тестостерон определяет развитие физических и психологических особенностей мужских особей. Тестостерон принято называть «мужским» гормоном, по причине его присутствия в меньших количествах и в женском организме. Главными производителями тестостерона являются клетки Лейдига, которые во время пубертатного периода составляют около 20% массы яичка. Тестостерон у особей мужского пола проявляет закономерную периодичность секреции в онтогенезе. Первое увеличение секреции тестостерона в эмбриональном периоде отмечается во втором триместре беременности и в течение двух-трех месяцев после рождения. С 10-летнего возраста концентрация тестостерона постепенно увеличивается (до 10 раз), с одновременным повышением конверсии тестостерона в дигидротестостерон. Активность дигидротестостерона в три раза выше активности тестостерона. В постнатальном онтогенезе секреция тестостерона достигает максимума к моменту полового созревания и сохраняется на высоком уровне до 65 лет (рис. 1).



Рис. 1. Стадии развития мужского организма в зависимости от концентрации тестостерона, выработка тестостерона в различные возрастные периоды [8].

Эмбриональный тестостерон оказывает про-анаболическое и психофизиологическое действие. Практическим следствием этого является достоверное увеличение мышечной массы тела и объема головного мозга у новорожденных мужского пола. Эмбриональный тестостерон регулирует нормальное опускание яичек в конце беременности или в первые месяцы после родов (9-12 месяц). Психофизиологическое действие эмбри-

онального тестостерона проявляется становлением мужского ациклического типа центрального регулирования секреции гонадотропинов и особенностями половых реакций у мужчин после достижения половой зрелости.

Под действием тестостерона в пубертатном периоде, в соответствии с большой мышечной массой у мужчин, происходит утолщение костей, увеличение объема крови и внеклеточной жидкости, увеличение количества эритроцитов (на 700 000 в 1 мл³ больше у мужчин), ломка голоса в результате гипертрофии слизистой гортани и увеличения ее размеров, повышается толщина кожи. К двадцати годам половой член, мошонка и яички увеличиваются в 8 раз. Тестостерон оказывает влияние на рост волос. Тестостерон у мужчин вызывает рост волос на лобке, лице, груди, но снижает рост волос на макушке головы. То обстоятельство, что потеря волос на макушке головы не наблюдается у мужчин с пониженной секрецией тестостерона, послужило основанием считать полное облысение головы следствием повышенной секреции андрогенов. Это мнение широко циркулирует в бытовой практике и сформировало образ лысого супермена, подражая которому некоторые мужчины выбривают всю поверхность головы. Однако, объективная истина заключается в том, что тотальное облысение является следствием действия двух факторов: 1) большого количества тестостерона в крови и 2) наличия мутантного гена (ген лысости) в негомологичном участке X-хромосомы лысеющей особи. При избытке тестостерона облысеет только носитель гена лысости.

Для дифференцировки яичников, матки, яйцеводов и влагалища необходима **вторая X-хромосома**. Ген *DAX-1*, расположенный в Xp21,3, стимулирует развитие коркового вещества первичной гонады в яичник, а парамезонефрических протоков в матку, яйцевод и часть влагалища.

У небеременной женщины эстрогены продуцируют клетки теки и клетки гранулёзы яичников. Эстрогены синтезируются из холестерина. В процессе синтеза эстрогенов превращение холестерина имеет закономерную последовательность: **холестерин** →

прегненолон → **прогестерон** → **17α-гидроксипрогестерон** → **андростендион** → **тестостерон** → **эстрадиол, эстрон, эстриол**. На начальных этапах синтеза образуется андростендион, во время фолликулярной фазы овариального цикла практически весь тестостерон под действием фермента ароматазы клеток гранулёзы превращается в эстрогены.

В плазме крови в больших количествах присутствует три эстрогена: эстрадиол, эстрон, эстриол. Эстрогенная активность эстрадиола в 12 раз выше, чем у эстрона и в 80 раз больше чем у эстриола. Очевидно, что вклад эстрадиола в эстрогенные эффекты в организме во много раз превышает совместный вклад эстрона и эстриола [10]. Кроме эстрогенов, в кровь небеременной женщины поступает небольшое количество тестостерона.

Концентрация тестостерона в плазме крови женщины соответствует 1/15 количества тестостерона в плазме крови мужчин. Следует полагать, что незначительное присутствие тестостерона в плазме крови женщин, является следствием закономерного (но не полного) превращения холестерина в эстрогены через промежуточную стадию тестостерона.

Высокий уровень эстрогенов на этапах онтогенеза

у женщин четко связан с репродуктивным периодом и менопаузой. В детском возрасте эстрогены секретируются в небольших количествах. После достижения половой зрелости количество эстрогенов повышается в 20 раз, а после достижения менопаузы становится ниже критического уровня и падает до нуля (рис. 2).

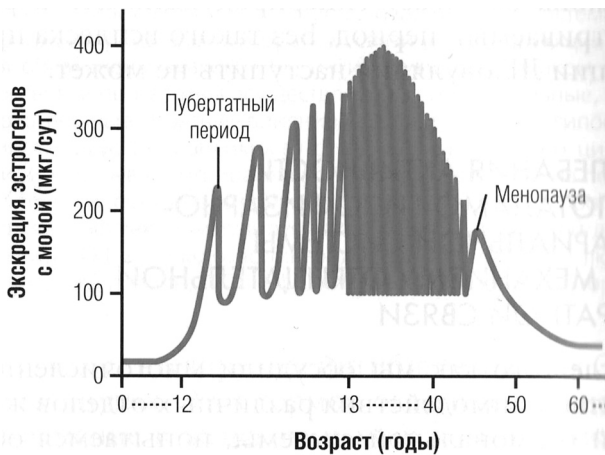


Рис. 2. Секреция эстрогенов на протяжении жизни женщины [9].

Эстрогены стимулируют рост и развитие первичных и вторичных половых признаков, метаболиты эстрогенов оказывают воздействие на клетки некоторых областей центральной нервной системы. Первоначальное действие эстрогенов проявляется участием в регуляции циклической смены кровотока яичников и матки при овуляции и при смене эндометрия. Под действием эстрогенов спиральная извилистость и диаметр артерий заметно повышается. С началом пубертатного периода наружные половые органы по размерам и специфике секреции приближаются к характеристикам взрослой женщины. Яичники, фаллопиевы трубы, матка и влагалище увеличиваются в несколько раз. Кубический эпителий влагалища замещается на многослойный эпителий. В молочных железах усиливается развитие долек и альвеол. Под действием эстрогенов происходит периодическая пролиферация клеток эндометрия, значительное увеличение эндометрических желез, толщина которых к периоду овуляции достигает 5-6 см.

К началу пубертатного периода наблюдается отложение умеренного количества жира по женскому типу. Эстрогены воздействуют на клетки ЦНС, обуславливая развитие сексуального поведения.

Физические различия мужчин и женщин определены генетической программой. Генетическая программа реализует тестостерон зависимое увеличение размеров и мышечной массы тела мужских особей, мышечная масса у мужчин с нормальным количеством тестостерона на 10% выше, чем у женщин. Размеры тела и мышечная масса в свою очередь определяют высокий, на 5-10% выше, чем у женщин уровень основного обмена (рис. 3).

Мышечная ткань определяет силу, мощность и выносливость (длительность работы) каждой отдельной особи. Сила мышечного сокращения у представителей обоих полов практически мало отличается и равна 3-4 кг/см². Однако мощность и выносливость зависят от мышечной массы, поэтому суммарная сила мышечного сокращения у мужчин больше. Мощность как мера работы выполненной в единицу времени так же выше у мужчин. Различается способность длительно производить работу. Выносливость к тяжелой физической работе у мужчин выше, чем у женщин, однако, легкую монотонную работу женщины могут выполнять дольше и качественнее.

Размеры тела и мышечная масса мужчин в свою очередь определяет уровень основного обмена на 5-10%

выше, чем у женщин. Основной обмен, как расход энергии в покое, составляет 50-70% суточного расхода энергии, равен 65-70 ккал/час у мужчин весом 70 кг и складывается из расходов энергии затраченной: на работу сердца (57600 ударов и 7200 литров крови в сутки), работу лёгких (23000 вдохов и 11520 литров воздуха в сутки), работу почек (ток крови через почки составляет 1200 мл/мин., 3128 л/сутки), на активность ЦНС и др. Доля основного обмена, обеспечивающего мышечную ткань, составляет 20-30% от общего основного обмена. Роль основного обмена в состоянии покоя (сон) и активной деятельности хорошо иллюстрирует таблица 1.

Таблица 1
Расход энергии при различных видах физической активности у мужчин массой 70 кг

Форма активности	Ккал/ч
Сон	65
Пребывание в постели после пробуждения	77
В положении сидя (спокойном)	100
В положении стоя (спокойном)	105
Одевание и раздевание	118
Быстрое печатание текста на клавиатуре	140
Медленная ходьба (4 км/ч)	200
Плотницкие работы, труд металлиста, маляра	240
Пилка дров	480
Плавание	500
Бег (8,5 км/ч)	570
Быстрый подъём по лестнице	1100

Таким образом, особи мужского и женского пола отличаются по размерам тела, величине основного обмена, способности выполнять физическую работу, по ряду других анатомо-физиологических параметров, т.е. отличаются по величине проявления одних и тех же фенотипических признаков, среди которых невозможно выделить типично мужские или типично женские.

Признание этого факта нашло отражение в медицинской практике. Во врачебных руководствах и справочниках качественные характеристики признаков у людей одного и разных полов отличаются только величиной единиц для их измерения. Психофизиологи используют соотношение разных признаков у одного индивидуума как методическую основу для оценки роли окружающей среды на развитие. В частности, по их мнению «... Не существует стопроцентных чисто женских или чисто мужских поведенческих черт личности. В каждом человеке имеется сочетание и тех, и других». Сочетание мужских и женских черт в характере одного человека получило термин – **андрогиния**. Слово андрогиния – производные двух греческих корней: андро – «мужской», гин – «женский».

Шанс, но не гарантия.

Двадцать три пары аутосом человеческого генома равновероятно передаются особям мужского и женского пола, обеспечивая проявление вариантов одних и тех признаков у каждого индивидуума. Однако еще Н.М. Карамзин заметил, что: «Не всем быть можно в равной доле и жребий с жребием не схож». Участие «божественного» (геном) и человеческого в развитии личности одна из тайн с большим количеством отдельных деталей, понимание которых приближает нас к раскрытию тайны.

Вопрос о роли наследственности и среды в формировании признаков в человеческой популяции остается злободневным и нуждается в некоторых уточнениях. Наиболее употребительный тезис о том, что «Наследственность и среда являются обязательными участниками формирования признака», справедлив только для части присущих людям признаков. Как было отмечено ранее [4], в человеческой популяции хорошо различимы две группы: 1) признаки, не изменяющиеся на протяжении онтогенеза, т.е. не поддающиеся влия-

нию среды; 2) признаки, способные изменять силу своего проявления в течение онтогенеза, под воздействием средовых факторов.

Генетические маркеры фенотипических признаков, не поддающихся влиянию среды, широко используются для оценки персонифицированных особенностей пациентов и демонстрируют высокую эффективность в медицинской практике. Достаточно вспомнить правила переливания крови, осложнения при вынашивании резус-отрицательной матерью резус-положительного ребенка, зависимость скорости метаболизма лекарств от наличия варианта цитохромов P450, особенности ферментативного статуса по глюкозо-6-фосфатазе и другие примеры, которые характеризуют персональные качества отдельных представителей человеческой популяции. Характерными особенностями этих признаков являются их устойчивость и неравномерное распределение в популяции. Так, среди европейцев первую группу крови имеют около 38% их представителей, вторую группу более 40%, третью группу – 12% и около 6% четвертую группу крови; 15% людей европеоидной расы резус-отрицательны, гены, кодирующие варианты цитохромов P450 тоже распределены в человеческой популяции неравномерно. Люди рождаются и умирают с конкретной группой крови, определенным резус-состоянием и ферментированным статусом, и другими признаками, не поддающимися влиянию среды.

В то же время такие признаки, как **интеллект, нравственность и физическое состояние** являются универсально присущими всем без исключения здоровым представителям человечества и находятся под контролем окружающей среды. Признаки у людей различаются мерой их проявления, развитие и состояние меры зависит от воздействия среды обитания. Именно для этой группы признаков справедлив тезис: «Наследственность и среда являются обязательными участниками формирования признака». Более того, в результате специальных исследований установлено, что: «Верхнее значение интеллекта и физического состояния каждой особи обеспечено генетически, а возможность реализации уровня генетической программы – средой обитания». Интеллект, нравственность и физические особенности – это элементы визитной карточки, определяющей место и роль индивидуума в общественной иерархии, определяющая его успех или неуспех в жизни. В частности, в докладе ЮНЕСКО «Образование в интересах людей и планеты: построение устойчивого будущего для всех» (2016) на основании информации из 56 стран мира, четко определено: «У тех, кто обладает хорошими навыками чтения, шансов найти достойную работу почти в два раза больше, чем у соискателя с низким уровнем навыков чтения» [12]. Очевидно, что влияние элементов среды обитания на разных этапах онтогенеза определяют полноту развития интеллектуального, нравственного и физического состояния личности.

Человек – существо общественное и на всем периоде своего постнатального онтогенеза находится под воздействием окружающей среды, главными факторами которой являются: **семья, школа, социальные сети и работа**. Среда обитания контролирует силу фенотипического проявления генетического потенциала умственных и физических способностей личности.

Семья, безусловно, является главным исходным условием будущего развития детей. Социальный статус семьи определяет возможности полного или частично покрытия **физиологических и психологических** потребностей ребенка.

Известно много заболеваний, возникающих как следствие неполноценного, неполного или чрезмерного питания. В частности нехватка белкового продукта в раннем детском возрасте вызывает у людей болезни, которые классифицированы как квашиоркор и маразм. Такое патологическое состояние, как фуникулярный миелоз, возникает у детей, когда мать придерживается вегетарианской диеты. При этом в грудном молоке ма-

тери возникает дефицит витамина B₁₂. При длительном употреблении такого молока нарушается формирование миелиновой оболочки в нейронах спинного мозга, как следствие у ребенка возникает истощение, формируется низкорослость, нарушается моторика и положение тела в пространстве [9]. Сегодня часть человечества переживает другую крайность, как следствие дисбаланса между поступлением и расходом пищи, который классифицирован как заболевание – ожирение.

Ожирение в дословном понимании – превращение в жир. При ожирении страдает тело и душа. Толстые на 30% требуют больше, а заболеваемость и смертность выше, чем у людей с минимальным процентом жира в организме, который определен 3-4% для мужчин и 10% для женщин. Ожирением у мужчин принято считать, когда на долю жировой ткани приходится более 25%, а у женщины более 35% массы тела. Накопление жира требует расхода ресурсов тела. Жир в организме накапливается в виде жировых клеток. Для образования и содержания 1 кг жира требуется 100 км капилляров, которые приносят питательные вещества жировым клеткам и место в теле для пребывания жировых клеток объемом 100 см³. При потреблении пищи, ее первая порция обеспечивает жизнедеятельность существующих жировых клеток, а оставшаяся часть расходуется на покрытие пластических и энергетических нужд 10¹⁵ клеток человеческого организма. Потребность липидов в общем рационе сбалансированного питания составляет 40%, при этом на долю белков приходится 15%, а на долю углеводов – 45% суточного рациона. Каждые 9,3 ккал избыточного поступления пищевой энергии приводят к отложению в организме одного килограмма жира. Достоверно установлено, что новые жировые клетки образуются на всех периодах онтогенеза, а развитие ожирения у взрослых связано как с увеличением числа, так и размера жировых клеток [9]. Скорость образования жировых клеток особенно велика в раннем детском возрасте. Если воспитательный родительский инстинкт реализуется только в обеспечении питанием, то пищевая сытость превращается в главный атрибут существования, а перекармливание детей – в одну из главных причин ожирения.

Следует различать роль липидов, поступающих с пищей, и роль излишнего количества жировых клеток в подкожно-жировой клетчатке, в печени и других органах, то есть жира телесного. Липиды, поступающие с пищей, необходимы для поддержания структурной целостности клеток. Билипидный слой наружной и внутренних клеточных мембран является неспецифической структурной основой всех 10¹⁵ клеток человеческого организма. Билипидный слой состоит из фосфолипидов и холестерина, соотношение которых определяет состояние жидкости или жесткости клеточных мембран. Очевидная потребность в фосфолипидах и холестерине определяется общим количеством клеток, их периодической гиперфункцией и участием в клеточных делениях, когда каждой дочерней клетке необходимо воспроизвести полный набор наружных и клеточных мембран, а число делений соматических клеток в течение жизни человека составляет 10¹⁵-10¹⁶.

Кроме важнейшей роли экзогенных липидов, как строительного материала клеточных мембран, следует обозначить роль холестерина как источника для синтеза мужских (тестостерона) и женских (эстрогена и прогестерона) гормонов и участника образования солей желчных кислот, которые обеспечивают усвоение жиров.

Даже один килограмм жира, накопленного в виде жировых клеток – телесного жира, загружает ежеминутную работу сердечной мышцы на дополнительные 100 км кровяного русла, а если жира больше одного килограмма, то становится понятным, почему у людей с ожирением заболеваемость и смертность выше, чем у людей с нормальным содержанием жира в организме. Жировые клетки (то есть собственный телесный жир) в

мужском организме способствует превращению андрогенов в эстрогены (см. выше).

Ожирение является фактором риска развития цирроза печени, заболеваний сердца, инсульта у людей с преимущественным увеличением висцеральной жировой клетчатки [9]. Профилактика и лечение ожирения имеют только одно средство – умеренное потребление пищи.

Особая важность семьи для будущего детей становится очевидной после выяснения для рода людей ранней детской активации генетического потенциала умственных способностей. Установлено, что 20% будущего интеллекта приобретает к концу первого года жизни, 50% – к четырем годам, 80% – к восьми годам, 92% – до 13 лет [13]. Детский мозг воспримет любую информацию, которую ему подадут. Ранний стимул к обучению формирует образование **специфических** синаптических блоков, наличие которых является обязательным условием, определяющим развитие качеств, определяющих успех личности в будущей жизни. Если воспитательный родительский инстинкт реализуется только в питании, то пищевая сытность превращается в главный атрибут существования.

Умение читать и писать, как первичная неспецифическая основа развития, зависит от участия или неучастия нейронов в процессе обучения. Установлено, что нервных клеток в процессе эмбриогенеза образуется больше, чем обычно используется в постнатальном онтогенезе [1]. Для сохранения (выживания) нервные клетки нуждаются в **факторах выживания**. Факторами выживания являются межнейронные сигналы, которые через множество «синаптических блоков» формируют активную цепь нейронов, проходящую через префронтальную, лимбическую и затылочно-височную-теменную области головного мозга (рис. 4). Практически все наши сенсорные восприятия преобразуются в словесный эквивалент, слово как короткий символ предмета или события является межнейронным сигналом и может быть сохранён, а в дальнейшем воспроизведён механизмом памяти. Не использованные нейроны (через них не проходят словесные сигналы) включают систему апоптоза и гибнут. Очевидно, что «неупражнение» зоны нейронов приведет к апоптозу и, в результате, к утрате ряда человеческих качеств и способностей. В частности, приобретение 50% будущего интеллекта к четырем годам предполагает умение читать и писать, как первого условия дальнейшего развития. Ранний стимул обучения активизирует слуховой и зрительный путь получения информации, активизирует зону Вернике и зону Брока с обязательным участием первичной зрительной коры и угловой извилины, как необходимых участников полноценного понимания речи, чтения и письма [9,10]. В будущем у таких детей не возникает трудностей, подобных тем, когда во взрослом состоянии понимание речи сохранено, а чтение и написание вызывает отторжение: «Я хорошо усваиваю речь на слух, а читать не люблю». Очевидно, что нарушение чтения и письма связано с частичной утратой нейронов на пути к зоне Вернике или в самой зоне Вернике [6]. Частичная утрата нейронов на пути к зоне Вернике, ответственных за чтение, происходит в зоне угловой извилины в раннем детском возрасте, как следствие невостребованности. Использование простейших форм обучения, при которых зрительно фиксируется предмет, определяется его словесный эквивалент и, таким образом, устанавливается связь между словом и предметом обязательно включает угловую извилину в систему зрительного восприятия, участие которой определяет способность к чтению. При отсутствии специфических синаптических блоков между первичной зрительной корой, угловой извилиной и зоной Вернике, человек правильно понимает все, что слышит, но поток зрительной информации блокируется. Человек видит слова, но не понимает их смысл. Возникает состояние частичной или полной **словесной слепоты – дислексии**.

Для обеспечения своего существования, люди обречены ежесуточно производить тысячи произвольных движений. Эти действия выполняет мышечная система. Мышцы составляют 40% массы человеческого организма и способны увеличивать свой объем в соответствии с ростом тела и постоянных нагрузок. Многоядерные мышечные клетки не делятся. Накопление и восстановление многоядерных мышечных клеток происходит в результате деления и слияния **миобластов**, которые играют роль стволовых и постоянно присутствуют на поверхности многоядерных мышечных клетках в виде клеток-сателлитов. Миобласты выполняют роль стволовых клеток в случае потребности увеличения мышечной массы или восстановления мышц после повреждения. Стимулом к участию миобластов в увеличении мышечной массы является частота мышечного сокращения, увеличение мышечной массы у мужчин под воздействием тестостерона, микротравмы мышечных клеток в результате запредельных нагрузок. Отсроченная мышечная боль, возникающая после непривычно-интенсивных нагрузок, является следствием микроповреждений мышц, стимулирует миобласты к восстановлению поврежденных. Два типа мышечных волокон: красные и белые, различаются по содержанию миоглобина, величине потребления кислорода и характером метаболизма. Разные типы метаболизма определяют разные варианты сократительной способности мышц. Для белых волокон характерен аэробный гликолиз, быстрые сокращения и быстрая утомляемость. Для красных волокон характерно окислительное фосфорилирование, медленное сокращение и выносливость при продолжительной физической работе. Экспериментально показано, что медленные и быстрые электростимуляции через неделю меняют состояние «быстрых» мышц на «медленные» и наоборот. Скорость и частота мышечных сокращений контролирует особенности экспрессии генов, которые транслируют различные виды белков: актин, миозин, тропомиозин, тропанин, фермент креатинфосфокиназу и др., специфичных для мышечных клеток с разной сократительной способностью.

Различают смешанные и отдельно красные, и отдельно белые группы мышц, обеспечивающих человеческое тело перемещение в пространстве, тонкую моторику, вокализацию и артикуляцию слов. Очевидно, что для разных видов жизнедеятельности и физической работы будут востребованы разные и много мышц, достаточно вспомнить, что в поддержании равновесия человека участвуют 300 мышц. Мышечный стереотип определяется согласованным, точным и быстрым участием разных мышц даже в простейших действиях. Развитие способности ребенка перемещаться в пространстве проходит этапы: падает, сидит, ходит. Мышцы, как и нейроны, для своего развития нуждаются в действии. Способность мышц к специфической экспрессии белков зависит от востребованности мышечных клеток к действию. Постоянное участие мышц в действии проходят этапы: неприятно, привычно, легко исполнимо. К примеру, у взрослых не вызывает отрицания и неудобства процесс чистки зубов – многократное повторение этой процедуры сделало ее привычной и потому приятной. Так воспитываются способность к напряжению хотя бы только в чистке зубов. Успешность в любом виде деятельности нельзя достичь без труда: «Труд не благо, но выносливость в труде – благо» (Л. Сенека) [8].

Средняя **школа** – это место, где за девять-одиннадцать лет формируется определенный стереотип, который вмещает некоторый уровень интеллекта и основы нравственности. Вместе эти качества формируют **необратимое поведение**.

Стереотип, формирующий необратимое поведение, вырабатывается как следствие той занятости (или не занятости), которая заполняет жизнь ребенка. «Не будет строить, будут разрушать» – подчеркнул кто-то из великих. Если ученик бездельничал, то станет пожизненным

бездельником, активно учащийся готов к дальнейшему обучению по выбранному профилю. Школа, как государственная структура, не имеет право плохо учить и душно воспитывать. Плохое обучение – потеря индивидуальных дарований. Что человек в детстве делает, тем он и становится.

Воспитание. Обучение в средней и высшей школе сопровождается обязательным и точным по времени посещением уроков, практических занятий и лекций. Воспитывается непреложное правило поведения делового человека: «Точность – вежливость королей». Не трудно представить каких врачей получит страна в результате тотальной цифровизации обучения, когда стереотип точного выхода на рабочее место каждому врачу придется создавать заново.

Школа, как среда обитания, легко формирует и направляет сознание молодого поколения. Имеются печальные примеры враждебного разъединения родственных украинского и русского народов. Хорошо известно, что в учебниках, по которым обучались украинские школы от первого до выпускного класса, преподавалась негативная информация о России и россиянах. Так создано активное поколение с враждебным отношением к России. Необратимости негативного поведения сформирована постоянной негативной активацией нейронного пути.

Внешнее проявление доброты и уважения важные поведенческие элементы личности, которые создают благоприятную первичную структуру общества. Воспитание проявления доброты и уважения – это совместная работа семьи и школы, именно школа доводит до совершенства эту воспитательную работу.

Обучение в школе формирует развитие интеллекта от умения читать, писать и считать до навыков **умения учиться** на протяжении всей последующей жизни индивидуума. Часть детей приходит в школу умея читать и писать. Такие дети становятся успешными в первом классе и сохраняют эту успешность на протяжении школьного обучения и в будущей взрослой жизни. Любая профессия, связанная с интеллектуальным трудом требует не только накопления информации, но и ее хранения для быстрого воспроизведения (диагноз тяжелому больному, диагноз заглохшему автомобилю и т.д.). В этой связи следует отметить, что самым эффективным способом получения информации является чтение, а самым эффективным способом ее обработки использование правила Хебба [9]. Каждый школьник, претендующий на интеллектуальную профессию, должен не только знать, но и иметь навык для усвоения профессионального материала: **читать, записывать, проговаривать.**

Запись и повтор (желательно вслух) консолидируют процесс обучения, который в конечном варианте обеспечивает **хранение и воспроизведение** информации. Информация кодируется словами, слово в зоне Вернике приобретает смысловую характеристику, а в зоне Брока слово вокализируется, т.е. озвучивается, путем подачи точных двигательных сигналов для артикуляции мышц языка, рта, гортани, голосовых связок, дыхательной системы и других мышц, необходимых для произношения. Написание слов реализуется путем подачи сигналов, синхронизирующих работу большого, среднего и указательного пальцев (рис. 4). Очень часто приходится наблюдать студентов, которые при ответах на вопросы считают, что они знают, что хотят сказать, но не могут произнести слова, а произносят только звуки или повторяют одно или два слова, например: «сейчас...», «сейчас...», или «... это так, ... это так...». Такое состояние преподаватель оценивает как «частичная моторная афазия Брока». Моторная афазия является следствием неполноценного обучения, отсутствия навыка: читать, записывать, повторять. Моторная часть запоминающего устройства **не участвовала в работе** по кодированию информации, вероятно, что часть клеток зоны Брока подверглась апоптозу, как не востребуемая.

Состояние почерка может служить одним из критериев полноты участия моторной зоны в обучении. Очевидно, что малое количество повторов при написании слов определяет плохую синхронизацию и моторику большого, среднего и указательного пальца. Человек мало (плохо) тренировался, у него почерк, охарактеризованный в просторечье – «как курица лапой».

Социальные сети – мощный элемент влияния на общество. Сегодня каждый его член имеет свободный доступ к телевидению и интернету. Обучающее и воспитательное воздействие телевидения на молодое поколение очень часто переходит границы правила: «Просвещать, но не развращать!». «Почему нужно скрывать слабости и пороки? Слабость тайная – есть только слабость, а явная – порок, ибо развращает других» (Н.М. Карамзин) [3]. Меняется отношение к порокам. Падают нравы, вымываются традиции, возникает мода на извращение.

Человеческое общество имеет иерархическую структуру. Устойчивое существование такой структуры возможно при соблюдении ее членами правил общественного поведения и законов. Вседозволенность – путь к разрушению нации. Просвещение от социальных сетей – это, прежде всего, обучение **правилам общественно-го поведения.**

Чистая атмосфера общества не может быть создана юридическими законами. Юридические законы не предполагают предварительного обучения правилам поведения. Человеческая психика устроена так, что правила для внедрения их исполнения необходимо повторять постоянно. Так, частое повторение по телевидению и другим средствам массовой информации правил поведения для автомобилистов и пешеходов не исправили, но заметно улучшили ситуацию на дорогах и пешеходных переходах страны. У довольно большой группы людей удалось частично избавиться от враждебности и агрессии в пользу такого важного в общественном поведении качества как терпимость. Нельзя забывать, что социальный порядок первичней и важнее всяких политических программ, ибо при ежедневном столкновении с людским озлоблением и шкурничеством будет невыносима и самая развитая демократия. Источник силы и бессилия общества – духовный уровень жизни, он и определяет и определяется уровнем экономики.

«Просвещать, но не развращать» – означает, прежде всего, создание атмосферы умеренной нравственности. При этом не забывать, что главным потребителем социальных сетей является молодежь, у которой два пути развития: выбор одного из них зависит от подражания, а подражание чему-то от частоты воздействия (просмотров). Поэтому если телевидение не уменьшит демонстрацию известных программ, то существует опасение, что через десять лет страна превратится в «Дом-2» в «Бандитском Петербурге». Окружающая среда может не только изменить генетический потенциал личности, но и извратить его.

Заключение

Генетическая гетерогенность в человеческой популяции обеспечена гаметогенезом, который путем рекомбинации аллелей дает фантастическое число вариантов гамет. В каждом потомке реализуется только одна комбинация этого многообразия, в соматических клетках потомков аллели не рекомбинируют, комбинация всех 25 тысяч пар аллелей остается в онтогенезе неизменной, обеспечивая фенотипическую индивидуальность каждого отдельного человека. Люди различаются вариантами одних и тех же признаков и вариантами их комбинаций. В человеческой популяции есть только одна качественная особенность, обеспеченная генетической программой, присущая только представительницам женского пола – вынашивать и рожать детей. У обоих полов следует различать два варианта признака: 1) признаки, не изменяющиеся на протяжении онтогенеза, то есть, не зависящие от влияния окружающей среды; 2)

признаки, способные изменять силу своего проявления в течение онтогенеза под воздействием средовых факторов. Окружающая среда может не только изменить генетический потенциал проявления второго варианта признаков, но и извратить его.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не име-

ло спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования, написал рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 19.07.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Основы молекулярной биологии клетки. 2-е издание. М.: Лаборатория знаний, 2018. 768 с.
2. Гриффин Дж., Охеда С. Физиология эндокринной системы. М.: Бином, Лаборатория знаний, 2008. 496 с.
3. Карамзин Н.М. История государства Российского. М.: Изд-во ЭКСМО-ПРЕСС, 2002. 1024 с.
4. Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. №1. С.5-14. DOI: 10.34673/ismu.2019.86.42.001
5. Майборода А.А. Дифференцировка пола: норма и патология // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. №1. С.88-91.
6. Майборода А.А. Теоретические основы познавательной деятельности и их практическое применение в системе образования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. №2. С.39-41. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.017

7. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.
8. Сенека Л. Нравственные письма к Луцилию. М.: Издательство «Э», 2017. 256 с.
9. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.
10. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М.: Лаборатория знаний, 2019. Т. 1. С.537.
11. Эфроимсон В.П. Генетика гениальности. М.: АНО «Журнал экология и жизнь», 2008. 376 с.
12. ЮНЕСКО. Образование в интересах людей и планеты: подрастание устойчивого будущего для всех. 2016.
13. Bergins R. BeqabungalsErgebnis van Lemvorgungen. Stadium Generale, 1971. Vol. 24. №2. P.202-217.
14. Carrel L., Willard H.F. X innovation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. 2005. Vol. 434. P.400-404.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Fundamentals of molecular cell biology. 2nd edition. Moscow: Knowledge Laboratory, 2018. 768 p. (in Russian)
2. Griffin J., Ojeda S. Physiology of the endocrine system. Moscow: Binom, Laboratory of Knowledge, 2008. 496 p.(in Russian)
3. Karamzin N.M. History of Russian Government. Moscow: Publishing house EKSMO-PRESS, 2002. 1024 p.(in Russian)
4. Mayboroda A.A. Genetic heterogeneity and phenotypic individuality in the human population (message 1) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2019. №1. P.5-14. DOI: 10.34673/ismu.2019.86.42.001 (in Russian)
5. Mayboroda A.A. Differentiation of sex: norm and pathology // Sibirskij Medicinskij Zurnal I (Irkutsk). 2016. №1. P.88-91. (in Russian)
6. Mayboroda A.A. Theoretical foundations of cognitive activity and their practical application in the education system // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2019. №2. P.39-41. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.017 (in Russian)

7. Newssbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Medical genetics. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 624 p. (in Russian)
8. Seneca L. Moral letters to Lucilius. Moscow: Publishing house "E", 2017. 256 p. (in Russian)
9. Hall J.E. Guyton and Hall Medical Physiology. Moscow: Logosphere, 2018. 1328 p. (in Russian)
10. Schmidt R.F., Lang F., Hekmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. Moscow: Laboratory of knowledge, 2019. Vol. 1. P.537. (in Russian)
11. Efroimson V.P. Genetics of genius. Moscow: ANO "Journal of Ecology and Life", 2008. 376 p. (in Russian)
12. UNESCO. Education for the benefit of people and the planet: growing a sustainable future for all. 2016.
13. Bergins R. BeqabungalsErgebnis van Lemvorgungen. Stadium Generale, 1971. Vol. 24. №2. P.202-217.
14. Carrel L., Willard H.F. X innovation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. 2005. Vol. 434. P.400-404.

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN-код: 1064-2380

Information About the Author:

Mayboroda Askold Alexandrovich – MD, PhD, DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Medical Biology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN code: 1064-2380

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© УРАНБАЙГАЛЬ ЭНХБАЯР, ДАВААЛХАМ ДАМБАДАРЖАА, ОТГОНБАЯР РАДНАА – 2019
УДК: 616.36-002.17:[616.36-002.2-022.6+616.36-003.826]-091.8

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ M2BPGI В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В МОНГОЛИИ

Уранбайгаль Энхбаяр, Даваалхам Дамбадаржаа, Отгонбаяр Раднаа
(Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия)

Резюме.

Цель работы: оценить диагностические возможности сывороточного биомаркера M2BPGi в выявлении фиброза печени среди людей с избыточной массой тела и ожирением в возрасте от 40 до 65 лет в Монголии.

Материалы и методы. Исследовали 3315 человек в возрасте 40-65 лет, проживающих в городских и сельских районах. От участников исследования были получены заполненные анкеты, были проведены антропометрические измерения, УЗИ и лабораторные исследования. Уровень M2BPGi в сыворотке измеряли непосредственно с помощью хемилуминесцентного иммуноферментного метода с использованием автоматического иммуноанализатора. Статистический анализ был выполнен на SPSS ver. 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Мы использовали хи-квадрат Пирсона для оценки разницы между параметрами в процентах, а критерий Т – для оценки медианной разницы. Значение $p < 0,05$ считается статистически значимым.

Результаты. Из 3315 участников исследования 1955 человек были набраны в Улан-Баторе (59,0%), 1360 человек были из сельской местности. Среди обследованных 1141 (34,4%) были мужчины и 2174 (65,6%) – женщины. 1326 (40%) опрошенных имели избыточную массу, а 1038 (31,3%) страдали ожирением. Фиброз печени был обнаружен у 51,2% пациентов с ожирением и избыточной массой. Повышение уровня биомаркера M2BPGi в сыворотке значительно отличалось от массы тела, возрастной группы и пола ($p < 0,0001$).

Заключение. Из общего числа участников 40% имели избыточный вес и 31,3% страдали ожирением. Фиброз печени был обнаружен у 51,2% пациентов с ожирением и избыточной массой.

Ключевые слова: M2BPGi; HCC; неалкогольная жировая болезнь печени; Y93H; Монголия.

THE SERUM M2BPGI LEVEL CAN BE PRACTICAL TEST TO DIAGNOSE LIVER FIBROSIS AMONG OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS IN MONGOLIA

Uranbaigali Enkhbayar, Davaalkham Dambadarjaa, Otgonbayar Radnaa
(Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary.

Aim: To diagnose liver fibrosis among overweight and obese population of 40-65 years in Mongolia by serum M2BPGi glyco-biomarker level.

Methods. We enrolled 3315 people aged 40-65 years old who live in urban and rural areas. Questionnaires were obtained from participants, and anthropometric measurements, ultrasound, and laboratory tests were done. Serum M2BPGi level was directly measured with the chemiluminescent enzyme immune method using an automatic immunoanalyzer. Statistical analysis was performed on SPSS ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL software. We used Pearson chi square test to estimate difference between parameters with percentage, and T test was used to estimate median difference. Ap value less than 0.05 considered statistically significant.

Results. 3315 people participated in this study. 1955 people were recruited from Ulaanbaatar (59.0%) 1360 people were from rural areas, and 1141 (34.4%) were male and 2174 were female (65.6%). 1326 (40%) of the surveyed were overweight and 1038 (31.3%) were obese. Elevation of serum M2BPGi glyco-biomarker was significantly different from body weight, age group and sex ($p < 0.0001$).

Conclusion. From total participants, 40% were overweight and 31.3% were obese. The liver fibrosis was found in 51.2% of obese and overweight patient.

Key words: M2BPGi; HCC; NAFLD; Y93H; Mongolia.

Introduction

Fatty liver is classified as alcoholic and non-alcoholic causes, and non-alcoholic fatty liver is caused by obesity. Recent study proved that fatty liver was found in 90% of the obese patients [8,17,18]. By collaboration study of the WHO, Millennium Challenge Account and Public Health Institute, in 2009, 42.7 percent of the population aged 15-64 years had overweight and obesity. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by increased hepatic triglyceride accumulation in the absence of excessive alcohol consumption. This condition is a precursor of other liver pathological conditions, including steatohepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis, and liver failure or hepatocellular carcinoma [4]. Mongolia has the highest hepatocellular carcinoma incidence in the world (78.1/100,000, 3.5* higher than China) [3,5]. Most common etiology for HCC was HCV infection 45.6%, followed by HBV infection 34.4%

in Mongolia [6]. Prevalence of HCV infection was 15.6% among apparently healthy populations in Mongolia [4] and ledipasvir/sofosbuvir therapy achieves a high SVR rate in Mongolia chronic hepatitis C genotype 1b patients without baseline Y93H RAS [13].

Furthermore, NAFLD has become more prevalent globally, affecting approximately 25% of the general population [29]. It has an estimated worldwide prevalence ranging from 20% to 46%, varying with study population and diagnostic criteria used [7]. In the United States, NAFLD is estimated to affect approximately 30% (100 million) of the population [14,20]. The prevalence is even higher amongst obese (70%) and diabetic (90%) individuals [11]. In addition, NAFLD is an independent cardiovascular disease risk factor with a 70% overall mortality increase, driven by a about 300% increase in cardiovascular disease mortality [2]. This has generated a need to investigate tools for improving the management of lifestyle or other factors.

To diagnosing liver fibrosis is important for predict the survival rate of chronic liver disease and for the appropriate treatment. Liver biopsy is a golden standard for diagnosing liver fibrosis, but there are several weaknesses. Liver biopsy has several complications such as pain and bleeding which accounts for 1-14%. Therefore, it is necessary to introduce non-invasive methods for assessing liver fibrosis in clinical use. Non-invasive radiologic method and laboratory analysis are used for the detection of liver fibrosis. Moreover, there are several disadvantages for using the diagnostic elastographic to diagnose liver fibrosis. It is challenging to evaluate the function and structure of liver due to deep location where anatomically located under the ribs, and he fluid of abdomen and pregnant women, overweight and obese people have more thick adipose tissue. Japanese scientists have identified the structure of the glycoprotein in the hepatocyte cell wall, which is characterized by a hepatic glyco-biomarker M2BPGI known as the liver fibrous marker. This biomarker may be able to identify fibrosis changes in fatty liver disease and viral hepatitis. Clinical trials compared the M2BPGi test with the liver biopsy tests and it demonstrated same results. In other words, M2BPGi showed negative results in patients with non-inflammatory chronic liver disease, M2BPGI COI = 1.0-3.0 + result in patients with fibrosis group and showed M2BPGI COI > 3.0 ++ result in patients with liver cirrhosis [1, 10, 22, 28]. The diagnostic ability of M2BPGi on liver fibrosis is comparable to that of Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens, Mountain View, CA, USA) [23], one of the latest shear wave elastography, and superior to other surrogate markers (liver-to-major psoas muscle intensity ratio, serum markers including hyaluronic acid, type 4 collagen and aspartate transaminase to platelet ratio index) [22]. The glyco-biomarker is the most suitable method for use in non-hospital-based research and it is effective, regardless of the cause of liver disease.

Aim: To diagnose the liver fibrotic changes among Mongolian population who aged 40-65 with excess weight using M2BPGi serum glyco-biomarker.

Objectives:

1. Identify changes in body weight among the population aged 40-65 years in Mongolia.
2. Assess the fibrotic change of a liver in the population with the body weight change using serum M2BPGi glyco-biomarker.

Materials and Methods

Sampling

The study was conducted from October 2016 to February 2019, based on the clinical laboratory of the University Hospital at the Mongolian National University of Medical Sciences. In order to reflect the administrative and geographical features of Mongolia, we involved 3315 participants age of 40-65 from Ulaanbaatar city, Gobi-Altai, Uvs provinces from Western region, Arkhangai and Khuvsgul provinces from Khangai region, Dornogobi, Umnugobi and Tuv provinces from Central region, and Sukhbaatar province from Eastern region. This study was conducted using "Analytical cross sectional survey" type.

$$n = DE \cdot \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) \cdot 1.2}{e^2} = 1.5 \cdot \frac{1.96^2 \cdot 0.10 \cdot (1 - 0.10) \cdot 1.2}{0.014^2} = 3175$$

Parameters: n – sample size, p – expected prevalence, z – statistic for a level of confidence, e – the acceptable sampling error, DE – desired margin of error.

Inclusion criteria:

- 40-64 years old while participating in the study,
- Citizen of Mongolia,
- Participant and the caregiver must have given approval to participate in the study.

Exclusion criteria:

- Liver cancer is diagnosed.
- Questionnaire, body measurement, abdominal ultrasound and lab tests were done on all participants.

Obesity is calculated using BMI and classified as below.

BMI=Body weight (kg)/ Height (m²)

- <18,5 kg/m² – underweight,
- 18,5-24,9 kg/m² – normal weight,
- 25,0 – 29,9 kg/m² – overweight,
- >30,0 kg/m² – obesity.

Laboratory testing

Serum M2BPGi analysis was performed using Japanese fully automatic HISCL-5000 immunology analyzer by chemiluminescent enzyme immunoassay method.

1. If 1.0 < COI < 3.0s then (+)
2. If COI > 3.0 then (++)
3. If COI < 1.0 then (negative)

Statistical analysis was done on SPSS ver.20.0 SPSS ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL software and the result was detailed as descriptive, narrow statistical analysis. After determining whether the variable percentage is normal, the margin between parameters were calculated by using Pearson's Chi square test of variables expressed in percentage, the margin of averages was calculated by using T-test. If the p value is less than 0.05, the margin is assumed to be statistically true.

Ethical statement

The research study was approved by the Research Ethics Committee of the Mongolian National University of Medical Sciences (№8/3/2016-08). All participants gave written informed consent.

Results and Discussion

A total of 3451 people aged 40-65 years were elected by random sampling and statistical data were provided for 3315 people covered by all the research stages. Of the respondents, 1955 (59.0%) were from Ulaanbaatar and 1360 (41.0%) were from rural areas. Of these, 1141 (34.4%) were male and 2174 (65.6%) were female and 990 (29.9%) were 40-44 years old, 786 (23.7%) were 45-49 years old, 702 (21.2%) were 50-54 years old, 547 (16.5%) were 55-59 years old and 290 (8.7%) were 60-64 years old.

Table 1

Baseline characteristics of the participants (Region, age, sex)

Baseline characteristics		
Region	number	%
Rural	1360	41.0
Urban	1955	59.0
Sex		
Male	1141	34.4
Female	2174	65.6
Age		
40-44	990	29.9
45-49	786	23.7
50-54	702	21.2
55-59	547	16.5
60-64	290	8.7

Body weight changes and obesity was measured by BMI. Of total participants, 33 (1%) of had underweight, 918 (27.7%) had a normal weight, 1326 (40%) were overweight and 1038 (31.3%) had obesity. The proportion of people with underweight was 1.4% in age 40-44, 0.5% -0.7% in age group 45-59, and 2.4% in age 60-64 years. Percentage of people with normal weight in age group was close, but the proportion of overweight among 40-44 and 50-54 years old was higher, and the proportion of people with obesity was significantly increased from 28.3% to 40.7% in older age groups (p < 0.0001). In urban and rural areas, the body weight was similar, but 30.6% of men and 26.2% of women have normal body weight. Overweight and obesity were significantly higher in women than men (p = 0.049).

Serum M2BPGI glyco-biomarker was negative in 60.6% of people with normal weigh, 35.1% (+), 4.3% (++) , 51.6% of people with overweight, 45.4% (+) (++) in 3.0% (++) , 45.3% in obese people, 50.6% in (+), 4.0% (++) , indicating higher

Body Mass Index: Age, sex, region difference

	Underweight		Normal weight		Overweight		Obese		P value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Age									0.0001
40-44	14	1.4%	279	28.2%	417	42.1%	280	28.3%	
45-49	4	0.5%	253	32.2%	304	38.7%	225	28.6%	
50-54	4	0.6%	184	26.2%	290	41.3%	224	31.9%	
55-59	4	0.7%	135	24.7%	217	39.7%	191	34.9%	
60-64	7	2.4%	67	23.1%	98	33.8%	118	40.7%	
Sex									0.049
Male	12	1.1%	349	30.6%	445	39.0%	335	29.4%	
Female	21	1.0%	569	26.2%	881	40.5%	703	32.3%	
Region									0.472
Rural	11	0.8%	390	28.7%	528	38.8%	431	31.7%	
Urban	22	1.1%	528	27.0%	798	40.8%	607	31.0%	

the body mass index higher the M2BPGi glyco-biomarker (p <0.0001). There was a statistically significant difference between BMI, age group and sex (p <0.0001).

M2BPGi change: Age, sex, region

M2BPGi	COI< 1.0 (negative)		1.0<COI< 3.0 (+)		COI>3.0 (++)		P value
	n	%	n	%	n	%	
BMI							0.0001
Underweight	24	77.4%	7	22.6%	0	0.0%	
Normal	524	60.6%	303	35.1%	37	4.3%	
Overweight	643	51.6%	566	45.4%	38	3.0%	
Obese	438	45.3%	489	50.6%	39	4.0%	
Age							0.0001
40-44	567	60.0%	360	38.1%	18	1.9%	
45-49	444	59.0%	287	38.2%	21	2.8%	
50-54	321	47.6%	318	47.2%	35	5.2%	
55-59	228	44.1%	267	51.6%	22	4.3%	
60-64	105	37.6%	154	55.2%	20	7.2%	
Sex							0.002
Male	613	56.9%	425	39.5%	39	3.6%	
Female	1052	50.3%	961	46.0%	77	3.7%	
Region							0.001
Rural	767	56.2%	559	41.0%	39	2.9%	
Urban	898	49.8%	827	45.9%	77	4.3%	

Increased M2BPGi protein significantly increases abnormalities in the abdominal ultrasound (p <0.0001).

Abdominal ultrasound changes

	COI< 1.0 (negative)		1.0<COI< 3.0 (+)		COI>3.0 (++)		P value
	n	%	n	%	n	%	
Echogenicity							0.0001
Normal	794	48.7%	545	39.9%	48	41.7%	
Slightly increased	362	22.2%	323	23.6%	30	26.1%	
Increased	473	29.0%	497	36.4%	37	32.2%	
Decreased	3	0.2%	1	0.1%	0	0.0%	
Structure							0.0001
Regular	1545	96.1%	1252	92.7%	87	77.0%	
Irregular	63	3.9%	99	7.3%	26	23.0%	
Capsular contour							0.0001
Smooth	1521	98.7%	1270	97.5%	90	84.9%	
Coarse	20	1.3%	32	2.5%	16	15.1%	
Hepatic vein							0.104
Normal	1559	98.6%	1306	98.0%	107	99.1%	
Dilated	6	0.4%	2	0.2%	1	0.9%	
Narrowed	16	1.0%	24	1.8%	0	0.0%	
Hepatocystic duct							0.294
Normal	1564	99.2%	1311	98.9%	105	99.1%	
Dilated	2	0.1%	3	0.2%	1	0.9%	
Narrowed	10	0.6%	12	0.9%	0	0.0%	
Masses							0.108
Not occurred	1403	87.3%	1156	86.2%	91	80.5%	
Occured	204	12.7%	185	13.8%	22	19.5%	

The survey covered 3315 people aged 40-65 years in Mongolia. NAFLD comprises a spectrum of disease that can be simplified into two categories: (1) Simple Steatosis (SS),

Table 2 70-75% of cases, defined by excess liver fat without inflammation or cellular injury; and (2) nonalcoholic steatohepatitis (NASH), 25%-30% of cases, defined by the presence of excess liver fat with inflammation and cellular injury [7,26].

It is important to appreciate that SS and NASH are not entirely distinct, with many patients falling along a spectrum of fatty accumulation, inflammation, and hepatocyte injury. Nonetheless, this simplification facilitates prognostication and assessment of clinical significance. In most cases, SS is non-progressive, and does not result in liver fibrosis or progressive liver disease. However, recent longitudinal paired biopsy studies have shown that some patients with SS can progress to develop inflammation and fibrosis [19], and up to 20-30% can progress to NASH [27]. Patients with NASH have a 20%-50% risk of developing progressive inflammation or liver fibrosis [21,26] and have a 2-20% 5-year cumulative incidence of hepatocellular carcinoma [25]. According to our study, 1326 (40%) of people surveyed were overweight and 1038 (31.3%) were obese. Clinical trials have shown that M2BPGi glyco-biomarker result was close to liver biopsy test, besides M2BPGi in a group of no chronic liver inflammation was negative, in a group of chronic liver inflammation with fibrotic change was (+), and in a group of cirrhotic patients was (++) . Furthermore, the results in our study 51.6% participants from overweight group showed negative M2BPGi, 45.4% is (+), 3.0% (++) ; in obese group negative M2BPGi was in 45.3%, (+) in 50.6, and (++) in 4.0% of participants, which is close to the results of other research works, that claims liver inflammation and liver fibrosis changes occur in 20-50 percent of obese population. Abe M, Miyake T, Kuno A, et al study showed that M2BPGi glyco-biomarker is effective glyco-biomarker to assess fibrotic changes in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease patients [1]. M2BPGi is a significantly effective glyco-biomarker for the diagnosis of fibrosis levels in patients with hepatitis C [15] and is applicable in the evaluation of outcome of the combination therapy with pegylated interferon and ribavirin. The result of combined treatment of PEG-Interferon and Ribavirin for chronic HCV patients in Mongolia was 78% [24].

Table 4 A high M2BPGi level predicts the onset of hepatic carcinoma[16]. The diagnostic ability of M2BPGi on liver fibrosis is comparable to that of Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens, Mountain View, CA, USA) [23], one of the latest shear wave elastography, and superior to other surrogate markers (liver-to-major psoas muscle intensity ratio, serum markers including hyaluronic acid, type 4 collagen and aspartate transaminase to platelet ratio index) [22]. In the analysis of 707 patients infected with hepatitis C virus, the onset risk of hepatic carcinoma increased proportionally with the increase of M2BPGi levels [28]. M2BPGi is an effective glyco-biomarker for the evaluation of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [29]. The onset risk of hepatic carcinoma is significantly high in patients with M2BPGi levels of 4.2 and higher. Hepatocellular carcinoma is the most common cancer in Mongolia, occurring at a rate of 54.1 cases in 100,000 people [5]. M2BPGi and AFP are independent risk factors. M2BPGi is effective for the evaluation of fibrosis in patients infected with hepatitis B virus, but with a different cut-off value [10]. As stated above, we proved that M2BPGi is an effective glyco-biomarker for the objective evaluation of fibrosis, regardless of the causative liver disease. There fore, based on the data of the survey, there is an urgent need for monitoring of this disease in Mongolia, besides it is necessary to implement early detection, risk identification, epidemic and prevention strategies according to the WHO's Hepatic Disease Prevention Policy and Guidelines.

Conclusion

From total participants, 40% were overweight and 31.3% were obese. The proportion of people with obesity increases with age. The liver fibrosis was detected 49.7% in women and 43.1% in men and it was increasing 40% to 62.4% in age group. 48.4% of people with overweight and 54.6% of obesity patients have found liver fibrosis changes.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. / **Transparency of research.** The study did not have sponsorship. Researchers are solely responsible for providing the final manuscript in print.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследова-

ние. / **Declaration of financial and other interactions.** All authors participated in the development of the concept and design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive a research fee.

Благодарности. Мы хотели бы поблагодарить сотрудников монгольского представительства корпорации Systex (Япония) и корпорации Systex Японии, Медицинский факультет, Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия), Университетской больницы общего профиля MNUMS, Научно-технологического фонда MNUMS и Proliance LLC, за помощь в завершении этого исследовательского проекта. / **Acknowledgements.** We would like to thank the staff at the Mongolian Representative Office of the Systex Corporation (Japan) and Systex Corporation of Japan, School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia), University General Hospital of MNUMS, Science Technology Foundation of MNUMS and Proliance LLC, for their help in completing this research project.

Материал поступил в редакцию: 31.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Abe M., Miyake T., Kuno A., et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. 2015. Vol. 50. №7. P.776-
2. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N., et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21. P.6820-6834.
3. Baatarxuu O., Gerelchimeg T., Munkh-Orshikh D., et al. Epidemiology, Genotype Distribution, Prognosis, Control, and Management of Viral Hepatitis B, C, D, and Hepatocellular Carcinoma in Mongolia // Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology. 2018. Vol. 8. №1. P.57-62. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1260.
4. Baatarxuu O., Kim D.Y., Ahn S.H., et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study // Liver Int. 2008. Vol. 28. №10. P.1389-1395.
5. Baatarxuu O., Kim D.Y., Bat-Ireedui P., Han K.H. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia // Oncology. 2011. Vol. 81. Suppl. 1. P.148-151.
6. Baatarxuu O., Kim D.Y., Nymadawa P., et al. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in Mongolia: a multicentre study // Hepatol Int. 2012. Vol. 6. №4. P.763-769.
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P.1592-1609.
8. Dunn W., Xu R., Wingard D.L., et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population Based Cohort Study // American Journal of Gastroenterology. 2008. Vol. 103. №9. P.2263-2271. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02034.x.
9. European association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016. Vol. 64. P.1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
10. Hanai T., Shiraki M., Ohnishi S., et al. Impact of serum glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis // Hepatol. Res. 2015. Vol. 45. №11. P.1083-1090. DOI: 10.1111/hepr.12473.
11. Hannah W.N. Jr., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and elastography: Incremental advances but work still to be done // Hepatology. 2016. Vol. 63. P.1762-1764.
12. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study // Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P.2042-2047.
13. Hsu S.J., Enkhzaya S., Lin Y.Y., et al. Resistance-associated substitution and ledipasvir/sofosbuvir therapy in Mongolian chronic hepatitis C patients. // J Formos Med Assoc. 2019. pii: S0929-6646(19)30819-8. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.10.003.
14. Idowu M.O., Chhatrala R., Siddiqui M.B., et al. De novo hepatic steatosis drives atherogenic risk in liver transplantation recipients // Liver Transpl. 2015. Vol. 21. P.1395-1402.
15. Kuno A., Ikehara Y., Tanaka Y., et al. A serum 'sweet-doughnut' protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis // Sci Rep. 2013. Vol. 3. P.1065.
16. Kuno A., Kato Y., Matsuda A., et al. Focused differential glycan analysis with the platform antibody-assisted lectin profiling for glycan-related biomarker verification // Mol Cell Proteomics. 2009. Vol. 8. №1. P.99-108.
17. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis // World J Gastroenterol. 2018. Vol. 24. №30. P.3361-3373.
18. Lonardo A., Byrne C.D., Caldwell S.H., et al. Global Epidemiology: Non alcoholic Fatty Liver Disease: Incidence and Prevalence // Hepatology. 2016. Vol. 64. №1. P.73-84.
19. McPherson S., Hardy T., Henderson E., et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management // J Hepatol. 2015. Vol. 62. P.1148-1155.
20. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // JAMA. 2015. Vol. 313. P.2263-2273.
21. Sorrentino P., Tarantino P., Conca P., et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study // J Hepatol. 2004. Vol. 41. P.751-757.
22. Toshima T., Shirabe K., Ikegami T., et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis // J Gastroenterol. 2015. Vol. 50. №1. P.76-84. DOI:10.1007/s00535-014-0946-y.
23. Toshima T., Shirabe K., Takeishi K., et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver // J Gastroenterol. 2011. Vol. 46. №5. P.705-711.
24. Ugantsetseg G., Kim D.Y., Tserendagva D., et al. Treatment result of peginterferon and ribavirin for chronic viral hepatitis C // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2016. №8. P.19-22. (in Russian)
25. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. P.1342-1359.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
26. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and

liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. P.124-131.

27. Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C., et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years // Gut. 2010. Vol. 59. P.969-974.

28. Yamasaki K., Tateyama M., Abiru S., et al. Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human

Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients // Hepatology. 2014. Vol. 60. №5. P.1563-1570.

29. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. P.73-84.

Информация об авторах:

Отгонбаяр Раднаа – профессор, доктор медицины, доктор философии, профессор кафедры педиатрии, декан Школы медицины Монгольского Национального университета медицинских наук, e-mail: otgonbayar_r@mnums.edu.mn

Information About the Authors:

Otgonbayar Radnaa – MD, PhD, MPH, Professor of Department of Pediatrics, Dean School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia, e-mail: otgonbayar_r@mnums.edu.mn, Mongolian National University of Medical Sciences, Zorig street, POB-48/111, Ulaanbaatar-14210, Mongolia

© ЛАТИФОВА Н.Ф. – 2019

УДК: 616.61+617.586]-02:616.379-008.64)-085

DOI:

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Латифова Н.Ф.

(Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан)

Резюме.

Цель работы: сравнительное изучение некоторых цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне изменения биохимических показателей начальной и терминальной стадии диабетической нефропатии.

Материалы и методы. Больные сахарным диабетом 2-го типа подразделены на 2 группы: 1-я – 21 больной, получившие медикаментозное лечение (начальная стадия диабетической нефропатии – консервативная группа), 2-я – 24 больных, которые регулярно подвергались гемодиализу («терминальная» стадия хронической болезни почек). В контрольную группу входили 17 практически здоровых доноров. Концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови были определены биохимическим методом с помощью набора реактивов «Lachema» (Чехия), концентрацию цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом при помощи набора реактивов фирмы «Vector Best» (Россия). Статистическую значимость различий определяли методом ранговой вариационной статистики U-Mann-Whitney, с вычислением медианы (Me) и квартильных значений (Q1, Q3), с помощью статистического пакета IBM Statistics SPSS-21.

Результаты. При исследовании показателей, отображающих функцию почек, обнаружили значительное повышение креатинина мочевины в терминальной стадии в 2,8 и 7,9 раза, соответственно, относительно группы больных с начальной стадией и контрольной группы. При определении уровней провоспалительных цитокинов в группе с начальной стадией наблюдается статистически значительное увеличение содержания IL-8 и TNF- α в 1,7 ($p < 0,001$) и 2,3 раза ($p = 0,006$) по сравнению с контролем. В терминальной стадии также было выявлено более существенное повышение уровней IL-8 и TNF- α в 2,0 раза ($p < 0,001$) и 4,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, соответственно.

Заключение. Активация провоспалительных цитокинов у больных с диабетической нефропатией тесно связана с эндотелиальными поражениями почечных каналов, определяемыми повышенной концентрацией в крови креатинина и мочевины. Изучение цитокинового статуса позволяет говорить о значимости провоспалительных цитокинов в течении диабетической нефропатии, они могут быть применены для выбора наиболее оптимальной тактики лечения больных сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией, профилактики развития почечной недостаточности.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия; IL-6; IL-8; IL-10; TNF- α .

THE ROLE OF SOME CYTOKINES IN DIABETIC NEPHROPATHY

Latifova N.F.

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary.

Aim: The aim of the work was a comparative study of certain cytokines (IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α) in blood serum of patients with type 2 diabetes amid a change in the biochemical parameters of the initial and terminal stages of diabetic nephropathy.

Material and methods. Type 2 diabetes patients are divided into 2 groups: 1) 21 patients who received medication (the initial stage of diabetic nephropathy – a conservative group), 2) 24 patients who underwent regular hemodialysis (“terminal” stage of chronic renal failure). The control group consisted of 17 healthy donors. Concentrations of creatinine and urea in blood serum were determined by the biochemical method using the “Lachema” reagents kit (Czech Republic), and the concentrations of IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α cytokines in blood serum were measured by enzyme immunoassay method using a set of reagents of “Vector Best” company (Russia). Statistical significance of differences was determined by the method of ranked variational statistics U-Mann-Whitney with the calculation of median (Me) and quarter values (Q1, Q3) with the help of statistical package IBM Statistics SPSS-21.

Results. The study of indicators representing renal function, revealed a significant increase in urea creatinine in the terminal stage by 2,8 and 7,9 times, respectively, relative to the group of patients with the initial stage and the control group. In determining the levels of pro-inflammatory cytokines there was a statistically significant increase in the concentration of IL-8 and TNF- α by 1,7 ($p < 0,001$) and 2,3 times ($p = 0,006$) in the group with the initial stage compared with the control values.

In the terminal stage, a more significant increase was also revealed in the levels of IL-8 and TNF- α by 2,0 times ($p < 0,001$) and 4,6 times ($p < 0,001$), respectively, compared with the control.

Conclusion. Activation of proinflammatory cytokines in patients with diabetic nephropathy is closely associated with endothelial lesions of the renal canals, determined by an increased concentration of creatinine and urea in blood. The study of cytokine status allows to talk about the importance of proinflammatory cytokines in diabetic nephropathy. They can be used to select the most optimal tactics for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with nephropathy, and prevention of renal failure.

Key words: diabetic nephropathy; IL-6; IL-8; IL-10; TNF- α .

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек, которое осложняет течение сахарного диабета (СД) 1-го типа в 40-50%, СД-2 в 15-30% случаев и приводит к преждевременной смерти. Ведущую роль в формировании диабетической нефропатии играют ряд воспалительных реакций с участием воспалительных цитокинов и хемокинов, участвующих в миграции моноцитов/макрофагов в почки и развитии гломерулярного и интерстициального фиброза. Диабетическая нефропатия является одним из наиболее тяжёлых клинических осложнений сахарного диабета 2-го типа. При СД гипергликемия вызывает неферментное гликирование белков, активирует действие и миграцию факторов роста и молекул адгезии в очаг воспаления, которые инициируют повреждение базальной мембраны почечных клубочков и приводят к развитию почечной гипертрофию, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [4,22]. Поздний диагноз и неадекватное лечение ДН приводят к прогрессированию и развитию хронической болезни почек (ХБП) у больных СД [11,12,22]. Тяжёлое течение болезни и высокая процентность ранней смертности и инвалидности определяют актуальность изучения патогенеза ХПН при СД [9]. В патогенезе нефропатии при СД важную роль играют различные цитокины, которые участвуют в развитии тубулоинтерстициального воспаления в клубочках [1-3,5,6]. Изучение роли цитокинов в развитии воспалительного процесса у больных СД является актуальной задачей современной медицины в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия [11,18].

Целью работы явилось сравнительное изучение некоторых цитокинов на фоне изменения биохимических показателей начальной и терминальной стадии ДН.

Материалы и методы

Проведены биохимические и иммунологические анализы крови больных с СД 2-го типа. Больные СД 2-го типа подразделены на 2 группы: 1-я – 21 больной, получившие медикаментозное лечение (начальная стадия ДН – консервативная группа), 2-я – 24 больных, которые регулярно подвергались гемодиализу («терминальная» стадия ХБП). Больные находились на лечении в отделении Нефрологии Центральной больницы Нефтяников г. Баку. Контрольную группу составили 17 практически здоровые люди.

Концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови были определены биохимическим методом с помощью реактивного набора "Lachema" (Чехия), концентрацию цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом при помощи набора реактивов фирмы «Vector Best» (Россия).

Статистическую значимость различий определяли методом ранговой вариационной статистики U-Mann-Whitney, с вычислением медианы (Me) и квартильных значений (Q1, Q3), с помощью статистического пакета IBM Statistics SPSS-21.

Результаты и обсуждение

Для уточнения тяжести и продолжительности заболевания сахарного диабета у больных ДН в сыворотке крови определяли уровень глюкозы и гликолизированного гемоглобина (табл. 1). При длительной гипергликемии у больных ДН уровень глюкозы и гликогемоглобина значительно повышался [7].

Таблица 1

Изменения концентраций некоторых биохимических показателей у больных с диабетическими нефропатиями Me (Q1 – Q3)

Показатели	Группа больных		
	Контрольная группа (n=17)	Консервативная группа (n=21)	Терминальная стадия ХБП (n=24)
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,2 – 5,1)	9,4 (7,3 – 12,5)	10,9 (9,3 – 13,2)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,155
HbA _{1c} , %	5,2 (4,2 – 5,6)	11,5 (7,8 – 14,3)	12,6 (10,2 – 16,8)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,052
Креатинин, мкмоль/л	89,5 (50,2 – 100,8)	249,4 (170,8 – 378)	709,5 (471,5 – 973,0)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001
Мочевина, мкмоль/л	6,3 (2,8 – 6,8)	12,4 (7,5 – 15,2)	29,1 (25,5 – 32,6)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001

Примечания: p – по сравнению с контролем, p₁ – по сравнению с консервативной группой.

В консервативной группе уровень HbA_{1c} составил 11,5% (7,8 – 14,3), а в терминальной стадии ХПН 12,6% (10,2 – 16,8). Уровень креатинина и мочевины также значительно повышается в обеих группах больных ДН, но в терминальной стадии наблюдаются наиболее высокие значения этих биохимических показателей. Концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови у больных в терминальной стадии составили 709,5 мкмоль/л (471,5 – 973,0) (контроль: 89,5 мкмоль/л (50,2 – 100,8)), что в 7,9 раза ($p < 0,001$) и 29,1 мкмоль/л (25,5 – 32,6) (контроль: 6,3 мкмоль/л (2,8 – 6,8)), что в 4,6 раза ($p < 0,001$) выше нормы, соответственно. Повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови указывает на увеличение скорости фильтрации клубочков и отражает степень повреждения почек [4].

Согласно полученным результатам, в сыворотке крови у больных ДН было выявлено значительное увеличение содержания цитокинов. Изменения цитокинов были наиболее выражены у больных в терминальной стадии ХБП (табл. 2).

Концентрация IL-6 в консервативной группе увеличивается в 3,5 раза ($p < 0,001$) (8,1 пг/мл (6,7 – 10,0)), а в терминальной стадии ХБП в 5,8 раз ($p < 0,001$) (13,3 пг/мл (6,8 – 18,3), контроль: 2,3 пг/мл (1,6 – 2,9)) по сравнению с контролем.

Как показывают результаты исследования, у больных ДН в консервативной группе наблюдается статистически значительное увеличение содержания IL-8 и TNF- α в 1,7 ($p < 0,001$) и 2,3 раза ($p = 0,006$) по сравнению с контрольными значениями, соответственно. В терминальной стадии также было выявлено значительное увеличение уровней IL-8 и TNF- α в 2,0 раза ($p < 0,001$) и 4,6

Изменения концентрации некоторых цитокинов у больных с диабетическими нефропатиями Me (Q1 – Q3)

Показатели	Группа больных		
	Контрольная группа (n=17)	Консервативная группа (n=21)	Терминальная стадия ХБП (n=24)
IL-6, пг/мл	2,3 (1,6 – 2,9)	8,1 (6,7 – 10,0)	13,3 (6,8 – 18,3)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,030
IL-8, пг/мл	13,2 (8,1 – 17,2)	22,0 (15,9 – 34,4)	26,1 (17,9 – 42,5)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,139
IL-10 пг/мл	13,7 (10,1 – 17,9)	11,0 (6,7 – 14,4)	14,7 (9,7 – 18,3)
p		0,056	0,771
p ₁			0,008
TNF-α, пг/мл	0,70 (0,30 – 1,40)	1,60 (0,90 – 3,0)	3,25 (1,94 – 5,67)
p		0,006	< 0,001
p ₁			0,011

Примечания: p – по сравнению с контролем, p₁ – по сравнению с консервативной группой.

(p<0,001) раза по сравнению с контролем, соответственно. В содержании IL-10 в сыворотке крови статистически значимых различий по отношению к контролю не выявлено, уровень этого показателя в консервативной группе составил 11,0 пг/мл (6,7 – 14,4), а в терминальной группе 14,7 пг/мл (9,7 – 18,3) (норма: 13,7 пг/мл (10,1 – 17,9)).

IL-6 синтезируется в основном лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами, макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками. Этот цитокин способен активировать продукцию антител В-клетками, экспрессию молекул адгезии, вызывает пролиферацию фибробластов в очаге воспаления [8,11,14,16,18,19].

IL-8 является хемокином, ответственным за хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления. IL-8 синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия. Индукторами его продукции являются, в основном, IL-1, IL-3, TNF-α и др. IL-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным

Таблица 2

клеткам и субэндотелиальным белкам, является стимулятором полиморфноядерных нейтрофилов. При СД значительно возрастает концентрация IL-8 за счёт его гиперпродукции нейтрофилами и регулирует миграцию лимфоцитов в зону воспаления [10,13].

IL-10 продуцируется макрофагами, CD5+ В-клетками, CD4+ Т-клетками и моноцитами и обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Этот цитокин способен подавлять экспрессию IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α и металлопротеиназ. IL-10 блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует активность макрофагов, одновременно этот противовоспалительный эффект снижается В-клеточной пролиферацией и усилением экспрессии молекул комплекса гистосовместимости II класса [12,15-17,20].

Функционирование цитокиновой сети при СД определяется взаимодействием между двумя его звеньями: провоспалительными и противовоспалительными. После адгезии моноцитов/макрофагов в эндотелии клубочков выделяются хемокины и провоспалительные цитокины как IL-6 и TNF-α [11,16,18,21,22]. Провоспалительные цитокины участвуют в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и макрофагов в воспалительные и повреждённые участки почечной эпителии, тем самым активизируют воспалительные реакции. Понижение противовоспалительных цитокинов как IL-10 играет важную роль в активации воспалительного процесса [16].

Активация провоспалительных цитокинов у больных с ДН тесно связана с эндотелиальными поражениями почечных каналов, определяемыми повышенной концентрацией в крови креатинина и мочевины.

Заключение. IL-6, IL-8 и TNF-α принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании ХПН и обладают диагностическими свойствами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор не получал гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 01.09.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова Г.И., Гасанова Ш.И., Ниязова Н.К. и др. Уровень секреции некоторых эндогенных пептидов и отдельных цитокинов при сахарном диабете // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. №5. С.646-649.
2. Алымбаев Ш.Э., Терехова О.И. Активность медиаторов воспаления при сахарном диабете и диабетической нефропатии у детей // Проблемы науки и образования. 2017. №10. С.106-108.
3. Андреева Л.С., Хамнуева А.Ю., Шагун О.В. Роль цитокинов в патогенезе сахарного диабета // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. №1. С.5-7.
4. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Роль дисфункций клубочковых клеток в развитии диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 52. №4. С.45-49.
5. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Провоспалительные цитокины в патогенезе, диагностике и лечении диабетической нефропатии // Клиническая нефрология. 2010. №6. С.29-33.
6. Газизова Г.Р. Роль воспалительных цитокинов при диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. №1. С.105-109.
7. Князев Ю.А., Вахрушева Л.Л., Сергеев Н.А. и др. Значение определения гликолизированного гемоглобина и лактата плазмы для характеристики состояния детей и подростков, больных сахарным диабетом // Педиатрия. 1987. №9. С.62-64.
8. Пчелин И. Ю., Шишкин А.Н., Лантева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // Нефрология. 2011. Т. 15. №4. С.21-26.
9. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. №1. С.81-88.
10. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., et al. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016. Vol. 27. P.1123-1128.
11. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Muros-de-Fuentes M., et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy // J Diab Res. 2015. Vol. 2015. P.948417. DOI: 10.1155/2015/948417.
12. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // World J Diabetes. 2014. Vol. 5. №3. P.393-398. DOI: 10.4239/wjcd.v5.i3.393.
13. Ene C.D., Anghel A.E., Neagu M., Nicolae I. Interleukin 8 and diabetic nephropathy // Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society. 2015. Vol. 7. №4. P.370-374.
14. Fzeigerlova E., Battaglia-Hsu S.F. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives // Cytokine Growth Factor Rev. 2017. Vol. 37. P.57-65.

15. Huang X.R., Kitching A.R., Tipping P.G., Holdsworth S.R. Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury // *J Am Soc Nephrol*. 2000. №11. P.262-269.

16. Lopez-Parra V., Mallavia B., Egido J., Gomez-Guerrero C. Immunoinflammation in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and therapeutic options // Chan JSD. *Diabetic Nephropathy*. InTech, Chapters. 2012. P.127-146.

17. Mu W., Ouyang X., Agarwal A., et al. IL-10 suppresses chemokines, inflammation and fibrosis in a model of chronic renal disease // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P.3651-3660.

18. Navarro-González J.F., Mora-Fernández C., Muros de Fuentes M., GarcíaPérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Nat Rev Nephrol*. 2011. Vol. 7. №6. P.327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.

19. Nazari A., Mashayekhi A.S., Tahmoorei E.F., et al. Is IL-6 increased in type 2 diabetes mellitus patients independent of nephropathic complication? // *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2017. Vol. 5. №2. P.1102-1106.

20. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J Transplant*. 2013. Vol. 3. №4. P.91-98.

21. Sun L., Kanwar Y.S. Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy // *Kidney Int*. 2015. Vol. 88. P.662-665.

22. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Clinical Science*. 2013. Vol. 124. №3. P.139-152.

REFERENCES

1. Azizova G.I., Gasanova S.H.I., Niyazova N.K., et al. The level of secretion of certain endogenous peptides and individual cytokines in diabetes // *Kazanskiy Meditsinskiy zhurnal*. 2014. Vol. 95. №5. P.646-649. (in Russian)

2. Alymbaev Sh.Eh., Terekhova O.I. The activity of inflammatory mediators in diabetes mellitus and diabetic nephropathy in children // *Problemy nauki i obrazovaniya*. 2017. №10. P.106-108. (in Russian)

3. Andreeva L.S., Khamnueva A.Yu., Shagun O.V. The role of cytokines in the pathogenesis of diabetes // *Sibirskij Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2005. №1. P.5-7. (in Russian)

4. Bondar' I.A., Klimontov V.V. The role of glomerular cell dysfunctions in the development of diabetic nephropathy // *Problemy ehndokrinologii*. 2005. Vol. 52. №4. P.45-49. (in Russian)

5. Bondar' I.A., Klimontov V.V., Simakova A.I. Pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic nephropathy // *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010. №6. P.29-33. (in Russian)

6. Gazizova G.R. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy in pregnant women with type 1 diabetes // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013. Vol. 94. №1. P.105-109. (in Russian)

7. Knyazev Yu.A., Vakhrusheva L.L., Sergeev N.A., et al. The significance of the determination of glycosylated hemoglobin and plasma lactate for characterizing the condition of children and adolescents with diabetes // *Pediatriya*. 1987. №9. P.62-64. (in Russian)

8. Pchelin I. YU., Shishkin A.N., Lapteva O.A. The role of systemic and local inflammation in the development of diabetic nephropathy // *Nefrologiya*. 2011. Vol. 15. №4. P.21-26. (in Russian)

9. Shestakova M.V., Shamkhalova M.S.H., Yarek-Martynova I.YA., et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unsolved problems and treatment prospects // *Sakharnyy diabet*. 2011. №1. P.81-88. (in Russian)

10. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., et al. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016. Vol. 27. P.1123-1128.

11. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Muros-de-Fuentes M., et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy // *J Diab Res*. 2015. Vol. 2015. P.948417. DOI: 10.1155/2015/948417.

12. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // *World J Diabetes*. 2014. Vol. 5. №3. P.393-398. DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.393.

13. Ene C.D., Anghel A.E., Neagu M., Nicolae I. Interleukin 8 and diabetic nephropathy // *Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society*. 2015. Vol. 7. №4. P.370-374.

14. Fzeigerlova E., Battaglia-Hsu S.F. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017. Vol. 37. P.57-65.

15. Huang X.R., Kitching A.R., Tipping P.G., Holdsworth S.R. Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury // *J Am Soc Nephrol*. 2000. №11. P.262-269.

16. Lopez-Parra V., Mallavia B., Egido J., Gomez-Guerrero C. Immunoinflammation in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and therapeutic options // Chan JSD. *Diabetic Nephropathy*. InTech, Chapters. 2012. P.127-146.

17. Mu W., Ouyang X., Agarwal A., et al. IL-10 suppresses chemokines, inflammation and fibrosis in a model of chronic renal disease // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P.3651-3660.

18. Navarro-González J.F., Mora-Fernández C., Muros de Fuentes M., GarcíaPérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Nat Rev Nephrol*. 2011. Vol. 7. №6. P.327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.

19. Nazari A., Mashayekhi A.S., Tahmoorei E.F., et al. Is IL-6 increased in type 2 diabetes mellitus patients independent of nephropathic complication? // *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2017. Vol. 5. №2. P.1102-1106.

20. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J Transplant*. 2013. Vol. 3. №4. P.91-98.

21. Sun L., Kanwar Y.S. Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy // *Kidney Int*. 2015. Vol. 88. P.662-665.

22. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Clinical Science*. 2013. Vol. 124. №3. P.139-152.

Информация об авторах:

Латифова Нурана Фазил кызы – аспирант кафедры биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23, e-mail: latifovanurana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2501-4858

Information about authors:

Latifova Nurana Fazil – Azerbaijan Medical University, Department of Biochemistry, postgraduate student, Azerbaijan, Baku, Bakikhanov str., 23, e-mail: latifovanurana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2501-4858