

АВИЦЕННА

научный медицинский журнал

Публикации для студентов, молодых ученых и научно-преподавательского состава на www.avicenna-idp.ru

ISSN 2500-378X

Издательский дом "Плутон"

www.idpluton.ru

Выпуск №100

Кемерово 2022

Журнал выпускается ежемесячно. Научный журнал публикует статьи по медицинской тематике.

Подробнее на www.avicenna-idp.ru

За точность приведенных сведений и содержание данных, не подлежащих открытой публикации, несут ответственность авторы.

Редкол.:

Никитин Павел Игоревич - главный редактор, ответственный за выпуск журнала.

Шмакова Ольга Валерьевна - кандидат медицинский наук, ответственный за первичную модерацию, редактирование и рецензирование статей.

Хоботкова Татьяна Сергеевна - кандидат медицинский наук, ответственный за финальную модерацию и рецензирование статей.

Никитина Инна Ивановна – врач-эндокринолог, специалист ОМС, ответственный за первичную модерацию, редактирование и рецензирование статей.

Меметов Сервир Сеитягьяевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПКи ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Тахирова Рохатой Норматовна- кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии Ташкентского педиатрического медицинского института.

Ешиев Абдыракман Молдалиевич - доктор медицинских наук, профессор Ошской межобластной объединенной клинической больницы.

Федотова Елена Владимировна доцент - кандидат медицинский наук, профессор РАЕ, врач-хирург ГБОУ ВПО "Северный государственный медицинский университет".

Тихомирова Галия Имамутдиновна - доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия".

Иванов Александр Леонидович – кандидат психологических наук, доцент кафедры психотерапии и сексологии РМАНПО.

Дурягина Лариса Хамидуловна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, заслуженный врач республики Крым, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Дегтярева Людмила Анатольевна - кандидат медицинских наук, доцент медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Сулейменова Роза Калдыбековна - кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой "Гигиена" АО "Медицинский Университет Астана"

Бовтюк Николай Ярославович - кандидат медицинских наук, доцент кафедра общей хирургии ОУ "Белорусский государственный медицинский университет"

Якубова Азада Батировна - кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой Факультетской и госпитальной терапии, Ургенческий филиал Ташкентской Медицинской Академии

Афанасьева Галина Александровна - доктор медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Бесхмельницына Евгения Александровна - ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач акушер-гинеколог

А.О. Сергеева (ответственный администратор)[и др.];

Научный медицинский журнал «Авиценна», входящий в состав **«Издательского дома «Плутон»**, создан с целью популяризации медицинских наук. Мы рады приветствовать студентов, аспирантов, преподавателей и научных сотрудников. Надеемся подарить Вам множество полезной информации, вдохновить на новые научные исследования.

Издательский дом «Плутон» www.idpluton.ru e-mail: admin@idpluton.ru

Подписано в печать 18.07.2022 г. Формат 14,8×21 1/4. | Усл. печ. л. 3.2. | Тираж 300.

Все статьи проходят рецензирование (экспертную оценку).

Точка зрения редакции не всегда совпадает с точкой зрения авторов публикуемых статей.

Авторы статей несут полную ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.

Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи. При использовании и заимствовании материалов ссылка обязательна

Оглавление

1. ВЛИЯНИЕ СОЛНЕЧНЫХ ВСПЫШЕК НА КОЛИЧЕСТВО ЗАБОЛЕВШИХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	4
Тугова В.Б., Комкова Г.В.	
2. ВЫЯВЛЕНИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ГРЫЗУНОВ.....	7
Артюшкова А.А., Комкова Г.В.	
3. ОТДАЛЕННАЯ ПОСЛЕДСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ.....	11
Тахирова Р.Н.	
4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ПАССИВНОМ КУРЕНИИ.....	15
Тахирова Р.Н.	
5. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ШИЗОФРЕНИИ.....	19
Балабанов А.Г., Борисов Д.А.	
6. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИССПЕПТИНА ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ.....	22
Майорова И.В., Борисов Д.А., Балабанов А.Г.	
7. ЭНДОМЕТРИОЗ: ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	27
Литвинова Е.Н.	

Тугова Виолетта Борисовна

Студентка Курского государственного университета, лечебный факультет

Tutova Violetta Borisovna

student, Department of Biology, Medical Genetics and Ecology

Kursk State University

E-mail: tutova.vita@mail.ru**Комкова Галина Викторовна**

Кандидат биологических наук, доцент Курского государственного медицинского университета, кафедра биологии, экологии и медицинской генетики

Komkova Galina ViktorovnaCandidate of Biological Sciences, Associate Professor of Kursk State Medical University,
Department of Biology, Ecology and Medical Genetics

УДК 578.834.1

**ВЛИЯНИЕ СОЛНЕЧНЫХ ВСПЫШЕК НА КОЛИЧЕСТВО ЗАБОЛЕВШИХ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ****INFLUENCE OF SOLAR FLASHES ON NUMBER OF CORONAVIRUS INFECTIONS**

Аннотация. Установлена зависимость между интенсивностью солнечных вспышек и количеством людей, заболевших коронавирусной инфекцией, найдена стандартная статистика показателей связанных с COVID-19, установлены достоверные различия между интенсивностью встречающихся на солнце вспышек. Доказано, что большее количество заболевших коронавирусом приходится на периоды солнечного минимума или низкой солнечной активности.

Abstract: A relationship has been established between the intensity of solar flares and the number of people with coronavirus infection, standard statistics of indicators associated with COVID -19 have been found, and significant differences have been established between the intensity of flares encountered in the sun. It has been proven that more coronavirus cases occur during periods of solar minimum or low solar activity.

Ключевые слова: COVID-19, солнечные вспышки, солнечное излучение, коронавирусная инфекция

Keywords: COVID-19, solar radiation, solar radiation, coronavirus infection

Актуальность. Пандемия ранее неизвестного коронавируса, который вызывает атипичную пневмонию, и связанные с ней карантинные мероприятия оказывают огромное влияние на жизнь людей по всему миру. Из этого следует, что изучение причин, зависимостей, симптомов и последствий COVID-19 – на сегодняшний день является приоритетным для Всемирной организации здравоохранения. Любые исследования в данной области имеют первостепенное значение, так как ограниченные и неполные знания о COVID-19 являются наибольшей проблемой для поисков лечения от этой инфекции. [4]

Согласно учению о солнечно-земных связях, основоположником которого является А.Л.Чижевский, солнечный цикл играет важнейшую роль в глобальных событиях на планете. Их следствием, в частности, становятся революции и вспышки эпидемий. Изучив данные, с которыми работал ученый, можно с уверенностью сказать, что большинство массовых эпидемий пришлось именно на периоды солнечного минимума или же конец солнечного цикла. [4]

Конечно, эта теория, в большей степени статистическая, обладает не такой уж высокой предсказательной силой. Тем не менее, интересно посмотреть, насколько нынешняя пандемия covid-19 укладывается в схему Чижевского.

Установив закономерность между солнечными вспышками и количеством людей, заболевших коронавирусной инфекцией, исследователи смогут отслеживать пики заболеваемости и, принимая различные меры, снижать смертность от этого вируса. Возможность контролировать COVID-19 поможет ученым и сотрудникам ВОЗ приостановить или вовсе победить всемирную пандемию, в так же предотвратить следующие. [4]

Цель исследования: оценка взаимосвязи между вспышками на Солнце и количеством людей, заболевших коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования. База исследуемых данных состояла из нескольких статистических таблиц, в которые были включены следующие параметры: количество людей заболевших коронавирусом в Курске и Курской области с 1 июня 2020 года по 22 января 2022 года; солнечная активность за тот же период; интенсивность каждой солнечной вспышки по классификации.

Статистические материалы по заболеваемости коронавирусом были взяты из данных CSSE Университета Джона Хопкинса в Мэриленде [3], данные по солнечной активности же были взяты с сайта Лаборатории рентгеновской астрономии Солнца SpaceWeatherLive [2].

В исследовании использовались методы стандартной статистики: нахождение среднего, максимального и минимального значения, процентного распределения по базе данных, ранжирование групп, а так же корреляционный анализ Пирсона и сравнительный анализ Стьюдента. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакетов статистики «Statistica 10» и «MS Excel».

Результаты исследования. Проведя анализ статистических данных за 601 день исследования, было установлено, что среднее количество заболевших составило 135 человек в день, всего за предложенный период заболело 81198 человек, максимум в день - 359 человек. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Стандартная статистика показателей

Количество дней исследования N	Среднее количество заболевших M±m	Всего заболевших N	Минимум заболевших в день	Максимум заболевших в день
601	135±3,39	81 198	0	359

Далее был проведен корреляционный анализ Пирсона для оценки взаимосвязи между данными по числу заболевших COVID-19 и интенсивностью солнечных вспышек за исследуемый период. Полученная в результате вычислений корреляция составила $r=0,21$ при достоверности $p<0,5$, что говорит о прямой, достоверной связи со слабой корреляцией.

В ходе исследования для упрощения анализа данных по солнечной активности выборка была разбита на 4 группы по классам интенсивности возникающих вспышек:

- 1-ый класс - от 0 до 2,5 условных единиц;
- 2-ой класс – от 2,5 до 5 условных единиц;
- 3-ий класс – от 5 до 7,5 условных единиц;
- 4-ый класс – от 7,5 и выше условных единиц.

Для каждого из классов солнечных вспышек было определено количество дней их встречаемости в процентном и количественном соотношении. Результаты представлены на таблице 2.

Таблица 2 - Процентное и количественное распределение классов солнечных вспышек

Класс вспышек	Количество дней встречаемости
1-ый класс (от 0 до 2,5 усл.ед.)	529 (88,02%)
2-ой класс (от 2,5 до 5 усл.ед.)	50 (8,32%)
3-ий класс (от 5 до 7,5 усл.ед.)	21 (3,49%)
4-ый класс (от 7,5 усл.ед.)	1 (0,17%)

Дней, в которых встречаются вспышки первого класса значительно больше (88%). В то же время вспышка четвертого класса за исследуемый период наблюдалась только один раз (0,17%). Это говорит нам о том, что вспышки низкой интенсивности за исследуемый период происходили чаще, чем вспышки высокой интенсивности.

Сравнительный анализ по t-критерию Стьюдента, показал достоверные различия между определенными классами солнечных вспышек по количеству заболевших в г. Курске и Курской области.

Проведенный анализ показал различия между 1-ым и 2-ым, а также между 1-ым и 3-им классом солнечных вспышек. Таким образом, можно сказать, что большее количество заболевших с высоким уровнем достоверности наблюдается при низкой солнечной активности.

Заключение. В ходе исследования мы нашли среднее, максимальное и минимальное значение заболевших коронавирусом в день;

Было доказано, что между солнечными вспышками и количеством людей, заболевших коронавирусом, наблюдается прямая зависимость со слабой корреляцией;

Определено, что вспышки малой интенсивности за исследуемый период встречаются намного чаще, чем вспышки высокой интенсивности;

Между классами с разной интенсивностью вспышек, наблюдаются достоверные отличия;

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с гипотезой А.Л. Чижевского о том, что солнечный цикл играет важную роль в глобальных событиях на планете и пики эпидемий и большего количества заболевших приходится на периоды солнечного минимума.

Библиографический список:

1. ФИАН, Лаборатория рентгеновской астрономии Солнца [Электронный ресурс] / ФИАН // 1953-2021 – Режим доступа: URL: https://thesis.lebedev.ru/sun_vocabulary.html?topic=6&news_id=550 (дата обращения 08.11.2021).

2. SpaceWeatherLive, Что представляют собой солнечные вспышки [Электронный ресурс] /SpaceWeatherLive// 2003-2022 – Режим доступа: URL: <https://www.spaceweatherlive.com/ru/pomoshch/что-предstavlyayut-soboy-solnechnye-vspyshki.html>

3. CSSEGISandData/COVID-19 [Электронный ресурс] / GitHub, Inc. // 2022 – Режим доступа: URL: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>

4. Надежда Маркина, Убей вирус! / Надежда Маркина / Научно-популярный журнал «Химия и жизнь»-2020.-128с.

Артюшкова Анастасия Андреевна

Студентка Курского государственного университета, лечебный факультет

Artushkova Anastasia Andreevna

student, Department of Biology, Medical Genetics and Ecology

Kursk State University

Email: Anastasiaart009@mail.ru**Комкова Галина Викторовна**

Кандидат биологических наук, доцент Курского государственного медицинского университета, кафедра биологии, экологии и медицинской генетики

Komkova Galina Viktorovna

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Kursk State Medical University, Department of Biology, Ecology and Medical Genetics

УДК 61

ВЫЯВЛЕНИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ГРЫЗУНОВ**IDENTIFICATION OF NEGATIVE ACOUSTIC PHENOMENA AFFECTING HUMAN AND RODENT HEALTH**

Аннотация. В данной статье рассматриваются отрицательные акустические явления, полученные в ходе эксперимента над грызунами, для выявления их воздействия на организм на основании статистических данных.

Abstract. This article discusses the negative acoustic phenomena obtained during the experiment on rodents to identify their effects on the body based on statistical data.

Ключевые слова: акустические явления, грызуны, отрицательные явления, здоровье человека, агрессия, реакция на звук.

Keywords: acoustic phenomena, rodents, negative phenomena, human health, aggression, reaction to sound.

Введение. Шум довольно распространен в наши дни. Это звук, в котором изменение акустического давления, воспринимаемое ухом, беспорядочно и повторяется через разные промежутки времени. Как и все физические явления, шум имеет и положительные качества и отрицательные. Тем не менее, шум может негативно влиять на нашу нервную систему, сокращая среднюю продолжительность жизни, становясь причиной возникновения многих опасных болезней. Люди, живущие в мегаполисах и больших городах, страдают от шума на 36% больше, чем люди, которые живут в небольших населенных пунктах [1, с. 119].

Цель исследования - выявление отрицательных характеристик акустических явлений и предупреждение их вреда для здоровья человека на примере исследования поведения лабораторных крыс.

Материалы и методы исследования. Для проведения эксперимента была отобрана группа крыс породы Дамбо, состоящая из 12 особей мужского пола. Грызуны были выбраны в качестве объектов исследования, так как у них и у человека около 90 % общих генов и максимальная схожесть крови. Кроме того, крыса – животное, умеющее мыслить, обладающее логикой и способное к обучению. Они, как и люди, социальные животные и в их системах есть определенная иерархия. Также, проводить эксперименты на грызунах выгодно с экономической точки зрения, так как они просты в уходе, маленькие. В связи с этим грызунов можно рассматривать, как модель для изучения воздействия раздражителей (звуковых частот) на людей.

Для чистоты эксперимента все грызуны были взяты из одного помета. Использовался прибор для генерирования звуковых частот и его воспроизведения (Генератор сигналов высокой частоты FeelTech FeelElec FY6900-60M). Для соблюдения техники безопасности применялись шумоподавляющие наушники. В ходе работы применялся метод биологического наблюдения за изменением поведения животных. Производилась оценка психического, физического состояния здоровья экспериментальной группы животных, оценивался уровень тревожности грызунов в

поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. Обработка статистических данных осуществлялась с помощью пакета «MS Excel», [2, с. 35-40].

Основной раздел. Для того чтобы убрать возможные ошибки в наблюдение, на фоне возникновения стрессового фактора, и что бы грызуны привыкли к новой среде, группа испытуемых лабораторных грызунов была изолирована на 2 недели. В дальнейшем, в течение 21 дня воспроизводились звуковые частоты в течение 30 - 60 минут (в зависимости от вида реакции).

Для анализа полученных поведенческих реакций были разработаны шкалы оценивания реакций на звуковые частоты по двум ответным проявлениям раздражимости (реакция на звук; отклонения в поведении грызунов).

Шкала реакции на звук, где

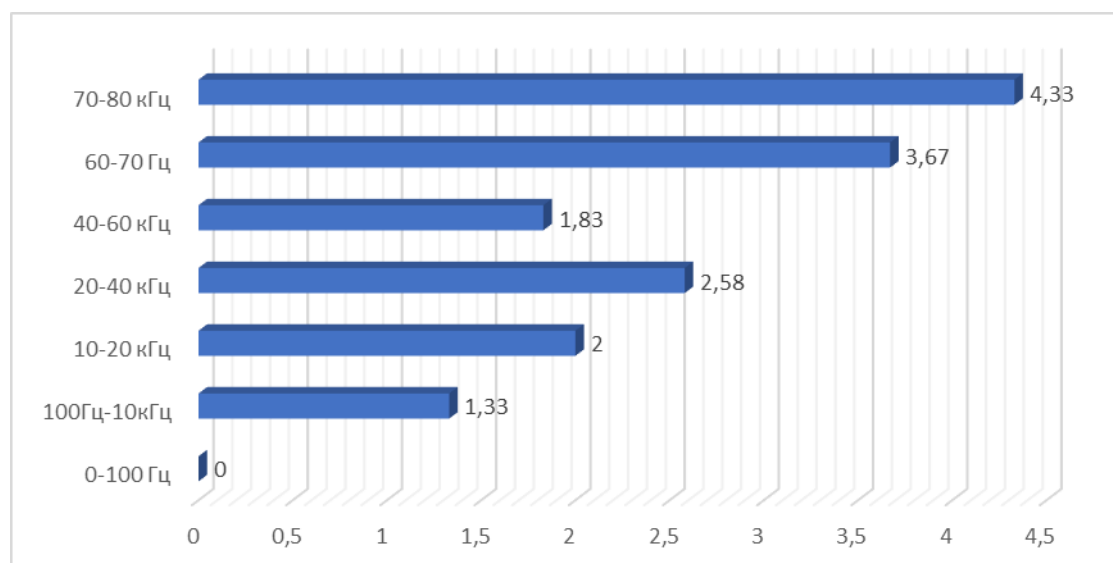
- 0- Нет реакции
- 1- Маловыраженная, т.е присутствует интерес к аудиосистеме, не длящийся более 1 минуты без отклонений в поведении
- 2- Слабая реакция, т.е интерес к аудиосистеме, не длящийся более 2 минут, при этом отклонений в поведении не наблюдается
- 3- Средняя реакция, т.е интерес к аудиосистеме, не длящийся более 4 минут, при этом наблюдаются минимальные отклонения в поведении в виде попыток скрыться, при этом остальных отклонений не наблюдается
- 4- Слабовыраженная сильная реакция, т.е наблюдаются видимые отклонения в поведении, при этом отклонения в поведении после эксперимента не наблюдаются более 10ч.
- 5- Сильная реакция, т.е наблюдаются видимые отклонения в поведении, при этом отклонения в поведении после эксперимента наблюдаются более 10 ч.

Шкала проявления отклонений в поведении (попытки скрыться, агрессия)

- 0- Не больше минуты
- 1- Не больше 3-х минут
- 2- Отклонение, длящееся до 10 минут, при котором вспышки агрессии приводят к небольшим стычкам
- 3- Отклонение, при котором вспышки агрессии массовые и длятся больше 10

Основываясь на шкалы оценивания, в ходе анализа эксперимента были составлены таблицы (1- ответная реакция на звучание звуковых частот, 2- зависимость звуковых частот от отклонений в поведении). В которые входили оценки каждой особи по всем звуковым диапазонам, на основе которых были выявлены средние значения, полученные данные были проанализированы, данные представлены на графике 1-2 по каждой группе.

График 1. Среднее значение показателей по реакции на звуковые диапазоны (у.е)

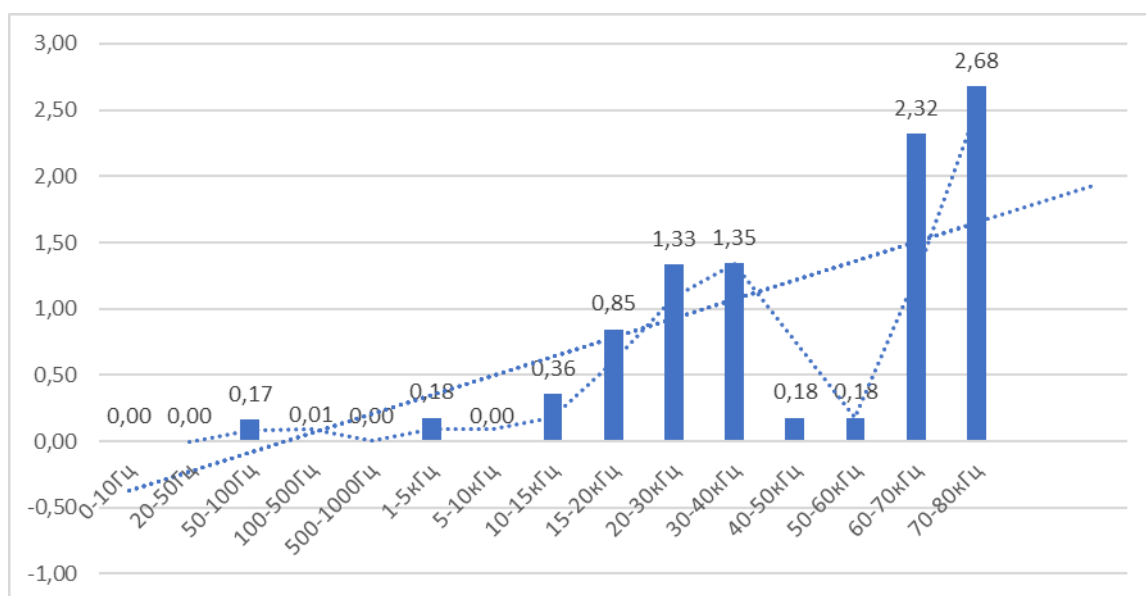


X - абсцисса - баллы

У - ордината - звуковой диапазон

Из графика 1 видно, что до диапазона звучания в 100 Гц не наблюдались ответные реакции у крыс на раздражитель. В интервале от 100 Гц до 40 кГц отмечались изменения показателей поведения животных: были выявлены отклонения в поведении от маловыраженного до среднего, что связано с появлением накопительного эффекта к звуку из-за длительного воздействия звуковых частот, кроме этого у животных наблюдался интерес к аудиосистеме, длящийся не более 2-х минут. При включении сигнала в 40 – 60 кГц у грызунов наблюдалась отрицательная динамика роста реакции на звуковой диапазон: слабая реакция поведения грызунов на звуковые частоты, выраженная интересом к аудиосистеме не более 2-х минут без наблюдаемых отклонений в поведении. В дальнейшем отмечался резкий скачок реакций животных почти в 2 раза (при звуковом диапазоне от 40 до 60 кГц реакции на звуковые частоты составляли – 1,83 у.е, при звуковом диапазоне от 60 кГц до 70 кГц – 3,67 у.е). Этот скачок между звуковыми диапазонами от 40 до 60 кГц и от 60 до 70 кГц объясняется тем, что в пределах от 50 до 60 кГц самки общаются со своим потомством, из-за этого интерес к аудио системе обусловлен попытками найти самку и при этом никаких отклонений в поведении не наблюдалось. С увеличением частоты звукового сигнала (60-70 кГц) наблюдалась сильная ответная реакция, выраженная в отклонении в поведении (агрессия, попытки скрыться, иерархическое расслоение стаи, борьба за место), длящиеся не более 10ч после эксперимента (3,67 у.е). Сильный скачок между частотой звука от 60 до 70 кГц, объясняется накопительным эффектом из-за длительного воздействия звуковых частот на экспериментальную группу. Наибольшая ответная реакция была получена при воздействии звукового сигнала 70-80 кГц, наблюдались сильные ответные реакции, выраженные в попытках скрыться и проявлении агрессии по отношению к сородичам, длящиеся более 10ч после проведения эксперимента (до 4,33у.е)

График 2. Среднее значение показателей появления отклонений в зависимости от звучания звуковых частот (%).



X - абсцисса - звуковой диапазон

У – ордината – среднее значение показателей отклонения в поведении, выраженные в процентах (%)

Анализ графика 2 показал динамику проявления агрессии. При этом ответная реакция от 0 до 0,2% является нормой. При воздействии звуком от 10 кГц до 40 кГц наблюдался положительный рост средних показателей с повышением отклонения в поведении животных (от 0,36% до 1,35%), что связано с появлением накопительного эффекта из-за длительного воздействия звуковых частот. При этом в диапазоне от 40 до 60 кГц наблюдается отрицательная динамика роста (0,18%), где отклонения в поведении не наблюдается. Это вызвано тем, что на этих звуковых частотах самки общаются с потомством и реакция обусловлена проявлением интереса к аудиосистеме. От 60 кГц до 80 кГц наблюдается резкий скачок средних показателей (от 0,18% до 2,68%), выраженный сильным отклонением с проявлением всплеск агрессии, длящиеся более 10ч после проведения эксперимента. Увеличение агрессии связано с появлением накопительного эффекта из-за длительного воздействия звуковых частот и появлением иерархического расслоения группы.

В пределах от 70 до 80 кГц отмечался максимальный пик агрессии, достигающий сильного отклонения, выраженный в борьбе за место, расслоение стаи и сильной агрессии. Замер данных продолжался в течение 15 минут. После окончания периода воздействия были выявлены видимые изменения в поведении (боязнь громких звуков, боязнь подойти к аудиосистеме, попытки скрыться, отсутствие попыток приема пищи, агрессия к сородичам, отсутствие коммуникации в стае, апатичные настроения, внезапные вспышки паники) в течение 10-15 часов. Дальнейшее повышение звуковых частот было невозможно, так как могло нанести непоправимый вред здоровью.

Заключение. В ходе эксперимента было замечено, что после ознакомления грызунов с звуковыми частотами от 10кГц до 40 кГц и от 60-80 кГц наблюдались отклонения в поведении (агрессия, попытки скрыться, боязнь аудиосистемы, иерархическое расслоение стаи). Отмечающийся в эксперименте накопительный эффект из-за длительного воздействия звуковых частот проходил по истечению определенного времени в пределах от 5 минут до 15 часов. Был установлен диапазон (40 кГц до 60 кГц), в котором не наблюдалось изменений в поведении животных, что связано с тем, что в данных диапазонах самки общаются с потомством.

Таким образом, при увеличении звуковых частот от 10кГц до 40 кГц и от 60 кГц до 80 кГц наблюдаются видимые отклонения от нормального поведения.

Можно предположить, что при воздействии звуковых частот в диапазоне от 10кГц и выше на организм человека получим похожие ответные реакции, так как крысы имеют схожее функционирование и структурирование головного мозга, нервной системы и почти генетически идентичны.

Библиографический список.

1. Органы слуха и равновесия- анатомия, физиология, методы исследования / А.И. Крюков, проф. В.Т. Пальчун, проф. Н.Л. Кунельская, доц. Ю.В. Левина, доц. А.Л. Гусева, доц. и др.// Р.- В.Т Пальчун. М.: Медицина, 2016. -119 с.

2. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обуславливания / А.Х Каде [и др.]// Кубанский научный медицинский вестник.-2018.-Т.6. №25-С.35-40

3. Keeler C. E. The Laboratory mouse. Cambridge: Harvard Univ. Press, 1931.81p.

Тахирова Рохатой Норматовна

к.м.н., доцент, Кафедра факультетской педиатрии
Ташкентский Педиатрический Медицинский институт, Узбекистан.

E-mail: taxirova67@mail.ru

Takhirova Rokhatoy Normatovna

Candidate of Medical Sciences, associate professor, Department of Faculty
Pediatrics of Tashkent

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

УДК 616-06. 616-093/-098

**ОТДАЛЕННАЯ ПОСЛЕДСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ
ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ****LONG-TERM CONSEQUENCES OF CHRONIC STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN
CHILDREN**

Аннотация: Проведено клинические, лабораторно-биохимические и бактериологические исследований у 78 детей с хроническим очагом инфекций на базе кардиоревматологического центра г. Ташкента №4 детской городской клинической больницы. Результаты наших проведенных исследований указывает, что семейные случаи наличия стрептококковой инфекции, подтвердила у них с поражением ЛОР органов и имела чаще всего «ревматический» характер заболевания. И поэтому при распространениях стрептококковой инфекции у детей требуют совместной тщательной обследований узких специалистов, как педиатров, так и ЛОР врачей, стоматологов, кардиологов и невропатологов.

Abstract: Clinical, laboratory-biochemical and bacteriological studies were carried out in 78 children with chronic infections on the basis of the cardiorheumatological center of Tashkent № 4 of the Children 's City Clinical Hospital. The results of our studies indicate that family cases of streptococcal infection confirmed in them with LOR organ damage and most often had a "rheumatic" nature of the disease. And therefore, when spreading streptococcal infection in children require joint careful examination of narrow specialists, both pediatricians and LOR doctors, dentists, cardiologists and neuropathologists.

Ключевые слова: стрептококк, ревматическая лихорадка, тонзиллит, фарингит.

Keywords: streptococcus, rheumatic fever, tonsillitis, pharyngitis.

Введение. До середины 60-х годов XX века β-гемолитические стрептококки группы В не рассматривались как патоген человека, с их участием связывали различные заболевания животных (в частности мастит у коров). Последующие исследования показали, что этот возбудитель является ведущей причиной перинатальной бактериальной инфекции, формирующей септические процессы и гнойные менингиты новорожденных. Распространенность инфекции составляет 0,34 на 1000 живорожденных [1,3].

Современные исследования в зарубежной литературе, посвящены PANDAS синдрому — «детские аутоиммунные нейropsychические нарушения, связанные со стрептококковой инфекцией» Детские ревматические расстройства связанные со стрептококковой инфекцией, часто встречаются у детей и приводят к значительному ухудшению качества жизни, заболеваемости и смертности [2,5].

Следует отметить, что в настоящее время имеются данные первой фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротический фасциит [1,4,6].

В связи с этим в работе поставлена цель: выявить детей с хроническими очаговыми инфекциями и скорректировать их последствия.

Под наблюдением были 78 ребёнок, с результатом бактериологического посева на стрептококк. Материал был собран на базе кардиоревматологического центра города Ташкента — 4

детская городская клиническая больница Шайхонтохурского района, где проводится первичная и вторичная профилактика ревматизма, диспансеризация детей до 18 летнего возраста.

В большинстве случаев вспышки стрептококковой инфекции приходились на январь — февраль 2020 года. Дети, госпитализированные в стационар, поступали экстренно на машине скорой помощи, по направлению с участковых поликлиник и на обследование с городского подросткового диспансера. Количество мальчиков было — 40, девочек — 38.

Всем детям была сделана ревмопроба, которая включала исследование С-реактивного белка, серомукоидов, антистрептолизина О. Исследования были проведены в разных лабораториях и освещали отдельные аспекты, но только в 3 случаях из 78 ревмопроба была отрицательна. Диагноз ревматической лихорадки устанавливался в соответствии с критериями Киселя Джонсона в модификации Ассоциации кардиоревматологов Нью Йорка 2003 года.

В обязательном порядке дети были обследованы невропатологом и 36 из них выставлен диагноз — малые мозговые дисфункции или соматоформные нарушения высшей нервной деятельности. Всем детям была сделана эхокардиография и электрокардиография. Также по показаниям электроэнцефалография и магниторезонансная томография сосудов и ткани головного мозга, вертебробазиллярной области (шеи).

Жалобы детей и их родителей совпадали (табл. 1): отмечены ухудшение памяти, почерка, трудности с дисциплиной и усвоением материала в учебно - образовательных учреждениях.

Интересно, что в большинстве случаев родители детей со стрептококковой инфекцией не замечали тикоподобные гиперкинезы у их детей (табл. 2). Трудности с засыпанием имели все дети, около половины жаловались на ночные кошмары. Ранее более половины из них (43 ребёнка) состояли на учёте у невропатолога по поводу перинатальной энцефалопатии, внутричерепной гипертензии, фебрильных судорог, головных болей, головокружения.

Таблица 1

Частота жалоб у детей со стрептококковой инфекцией

Жалобы	Частота встречаемости в % (n)
Плохая память	34,6% (27)
Невнимательность	21,7% (17)
Неразборчивый почерк	16,6% (13)
Опоздания на урок	23% (18)
Непонимание темы	0,8% (7)
Отвлекаемость	11,5% (9)
Эмоциональная лабильность	0,6% (5)
Капризность	10,2% (8)
Истерия	0,8% (7)
Агрессивность	0,7% (6)
Немотивированное враньё	0,4% (3)
Дурашливость	0,3% (2)

Таблица 2

Частота встречаемости тикоподобных гиперкинезов у детей со стрептококковой инфекцией

Вид гиперкинеза	Частота встречаемости в % (n)
Подёргивание век	0,7% (6)
Искривление угла рта	0,1% (1)
Почёсывание кончика носа	0,8% (7)
Поворот головы в сторону	0,3% (2)
Синдром беспокойных ног	10% (8)
Качание всем телом, сидя на стуле	0,5% (4)
Качание ногой	17,9% (14)
Самоубаюкивание	0,1% (1)

Кожные стрептодермии диагностированы у 14 детей (табл. 3). Стёртые формы у подростков пришлось выявлять на 2-3 день путём конфиденциальной беседы, а затем дерматологом в присутствии родителей: перианальные дерматиты, вульвиты и вагиниты, проктиты. При стрептококковой инфекции у маленьких детей (до 3 лет) отмечена скарлатиноподобная сыпь в кожных складках промежности. Старшие дети отмечали зуд промежности, который расценивался обычно как наличие глистной инвазии, а после отрицательного результата специально не лечился.

Таблица 3

Частота встречаемости дерматологических заболеваний у детей со стрептококковой инфекцией

Вид патологии	Частота встречаемости в % (n)
Сухая поверхностная стрептодермия	17,9% (14)
Бактериального миокардита	0,3% (2)
Фасцит	0,1% (1)
Миозит	0,3% (2)
Перианальный дерматит	0,3% (2)
Вульвит, вагинит	0,1% (1)
Проктит	0,3% (2)
Скарлатиноподобная сыпь в кожных складках промежности	0,4% (3)
Токсический синдром со скарлатиноподобной сыпью	0,1% (1)

Генерализованные формы стрептококковой инфекции в виде бактериального миокардита подтверждены у 2 детей, токсический синдром со скарлатиноподобной сыпью у 1 ребёнка, который передислоцирован в инфекционную больницу.

Обращали на себя внимание при осмотре: тёмные круги под глазами у детей при наличии длительной интоксикации и хронических очагов инфекции (табл. 4). Кариес зубов отмечался у 31 ребёнка. Увеличение шейных лимфоузлов было у 7 пациентов. Стрептококковая пневмония была диагностирована у 5 детей. После консультации ЛОР врача из 78 ребёнка у 43 зарегистрирован тонзиллит, фарингит, перитонзиллярный абсцесс в анамнезе, синуситы: гайморит, мастоидит, фронтит. А у 12 детей - гнойный средний отит в анамнезе и катаральный отит.

Таблица 4

Частота встречаемости ЛОР патологии у детей со стрептококковой инфекцией

Вид патологии	Частота встречаемости в % (n)
Кариес зубов	39,7% (31)
Увеличение шейных лимфоузлов	0,8% (7)
Острый тонзиллит	17,9% (14)
Хронический тонзиллит	11,5% (9)
Фарингит	0,4% (3)
Перитонзиллярный абсцесс в анамнезе	0,1% (1)
Односторонний гайморит	14,1% (11)
Мастоидит	0,3% (2)
Фронтит	0,4% (3)
Гнойный средний отит в анамнезе	11,5% (9)
Катаральный отит	0,4% (3)
Стрептококковая пневмония	0,6% (5)

Из возбудителей чаще высевался *Streptococcus viridians*, чувствительный к фторхинолоновой группе, цефалоспориновой группе антибиотиков, аминогликозидам (амикацину сульфату, нитромицину), нечувствительный к макролидам и слабо чувствительный к полусинтетическим

пенициллинам (табл. 5).

Таблица 5

Чувствительность стрептококков к антибиотикам у детей, выделенным бактериологическим методом

Возбудители	Антибиотики				
	Полусинт. пенициллины	Цефалоспорины	Макролиды	Аминогликозиды	Фторхинолоны
<i>Streptococcus viridians</i>	±	++	-	+++	+
<i>Streptococcus vulgaris</i>	±	+++	±	++	++

Лечение зависело от результатов лабораторно инструментального обследования.

Мазок из зева на стрептококк подтверждал этиологию заболевания, но при этом уровень серомукоидов обычно был в пределах допустимых нормативных значений, только у 3 пациентов было повышение. Другой показатель, антистрептолизин-О был от 600 ед. при поступлении и снижался до 200 ед. на 5- 7 день лечения. Он сохранялся в норме до выписки ребёнка из стационара. Если анализы были взяты не при поступлении, а после начала терапии, то результат антистрептолизина-О обычно был отрицательный. Положительные результаты зарегистрированы только у трети больных. Из 78 ребёнка с культурой стрептококка С-реактивный белок был резко положительный (+++) лишь у 10 из наблюдаемых, (++) у 14 и (+) у 8, (±) у 3, у остальных же 43 пациентов — отрицательный.

Семейные случаи наличия стрептококковой инфекции отмечались у sibсов примерно в одном и том же возрасте у 18 детей из 78 обследованных, что подтвердило у них «ревматический» характер заболевания. После проведенной санации хронических очагов инфекции, первичной профилактики острой ревматической лихорадки, на фоне неврологического лечения, гиперкинезы уменьшались, затем купировались, сон нормализовался, память улучшалась, успеваемость заметно увеличивалась.

Заключение. Таким образом, результаты наших проведенных исследований указывает, что при распространениях стрептококковой инфекции у детей требуют совместной работы узких специалистов как педиатров, ЛОР врачей, стоматологов, кардиологов и невропатологов.

Библиографический список:

1. Ахамед, МЗ, Рохит, М. Детская кардиология: Обновления для педиатра. *Indian J Pediatr* 87, 287–288 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03266-3>
2. Джонс С ,Морленд, Нью-Джерси ,Занколли М ,Raynes J ,Loh JMS ,Смистерс РR ,Срискандан С ,Карапетис JR ,Фрейзер Д.Д. ,Гольдблатт Д, 2018 . Разработка opsonophagocytic анализа смертельного для группы А Streptococcus . *Вакцина* 36 : 3756 - 3763 . doi: 10.1016 / j.vaccine.2018.05.056 . С
3. Баркер Х, Этцель Дж, Скотт Н, Морли М, Ататоа Карр П, Болтон ОК. Возможности и барьеры для вторичной профилактики ревматизма среди маори в возрасте от 14 до 21 года в Новой Зеландии: исследование методом рамок. *Int J Equity Health*. 2017; 16: 201.
4. Licciardi F., Giani T., Baldini L. et al. COVID-19 и что должны знать детские ревматологи: обзор из сильно пораженной страны. *Pediatr Rheumatol* 18, 35 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>
5. Чжао С., Линь К., Ран Дж., Муса С. С., Гуанпу Ян Г, Ван В. и др. 2020. Предварительная оценка основного числа воспроизводства нового коронавируса (2019-NCoV) в Китае с 2019 по 2020 год: анализ данных на ранней стадии вспышки. *Int J Infect Dis* 2020; 92: 214-217.
6. Fiedler T., Köller T., Kreikemeyer B. Streptococcus pyogenes biofilms - formation, biology, and clinical relevance. *Front Cell Infect Microbiol* Published online: 11 February 2015.

Тахирова Рохатой Норматовна

к.м.н., доцент, Кафедра факультетской педиатрии
Ташкентский Педиатрический Медицинский институт, Узбекистан.
E-mail: taxirova67@mail.ru

Давлатова Фотима Исмаиловна

клинический ординатор 1- курс педиатрическое направление

Takhirova Rokhatoy Normatovna

Candidate of Medical Sciences, associate professor, Department of Faculty
Pediatrics of Tashkent
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

Davlatova Fotima Ismailovna

clinical intern 1- course pediatric direction

УДК 616.24-002

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ПАССИВНОМ КУРЕНИИ**FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN CHILDREN WITH PASSIVE SMOKING**

Аннотация: Результаты клинических исследований показывают, что у детей — пассивных курильщиков имеет склонность к повторным бронхолегочным заболеваниям и труднее поддаются лечению, нередко отмечается склонность к более затяжному течению. А также наблюдаются достоверные признаки иммунодефицита по различным классам иммуноглобулинов.

Abstract: The results of clinical studies show that children who are passive smokers are prone to recurrent bronchopulmonary diseases and are more difficult to treat, often there is a tendency to a more protracted course. And there are also reliable signs of immunodeficiency in various classes of immunoglobulins.

Ключевые слова: пневмония, пассивное курение, бронхиты, иммунодефицит.

Key words: pneumonia, passive smoking, bronchitis, immunodeficiency.

Введение. Пассивное курения стала международной социальной проблемой всего мира. Каждый год 1,2 миллиона человек умирают из-за этого воздействия. Пассивное курение также связано с различными другими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, низкая масса тела при рождении, депрессия у матерей и т. д. дым и его вредные последствия. Многочисленными исследованиями установлено, что и пассивное курение наносит такой же вред организму человека, как и активное курение [1,3,11,12].

В семьях, в которых родители выкуривают более 15 сигарет в день, выявлен высокий показатель заболеваемости детей ($79,8 \pm 2,5\%$). Поэтому врачами должна проводиться доступная разъяснительная кампания среди родителей, основным аргументом которой должно стать обсуждение последствий воздействия пассивного курения на здоровье детей, их дальнейшее динамичное развитие [1,7,8].

Дети особенно чувствительны к токсическому и аллергическому воздействию компонентов табачного дыма. Табачный дым оказывает выраженное токсическое влияние на организм человека [2,6,9].

Воздействие табачного дыма на различные системы организма изучено в основном у взрослых курильщиков. При активном и пассивном курении может наблюдаться снижение функции легких и увеличение патологических респираторных симптомов у взрослых [4,5,10]. Изменения со стороны дыхательной системы у подростков и детей при табакокурении изучены недостаточно.

Цель настоящей работы – изучить особенности клинических течений бронхолегочной патологии у детей при пассивном курении.

На кафедре факультетской педиатрии Ташкентского медицинского педиатрического института в течение 2021 года по специально разработанной карте проведено клинико-эпидемиологическое обследование 224 детей поступивших в пульмонологическое отделение городской

детской клиники №4, для изучения клинических течений бронхолегочной патологии у пассивных курильщиков. Учитывая, что органы дыхания первыми и непосредственно подвергаются воздействию табачного дыма, с начала мы решили провести анализ частоты поражения бронхолегочной системы в целом.

По данным наших исследования из 224 семей курильщики составили в 169 (75,4%) семьях, а в 55 (24,6%) курящих не было (рис.1.).

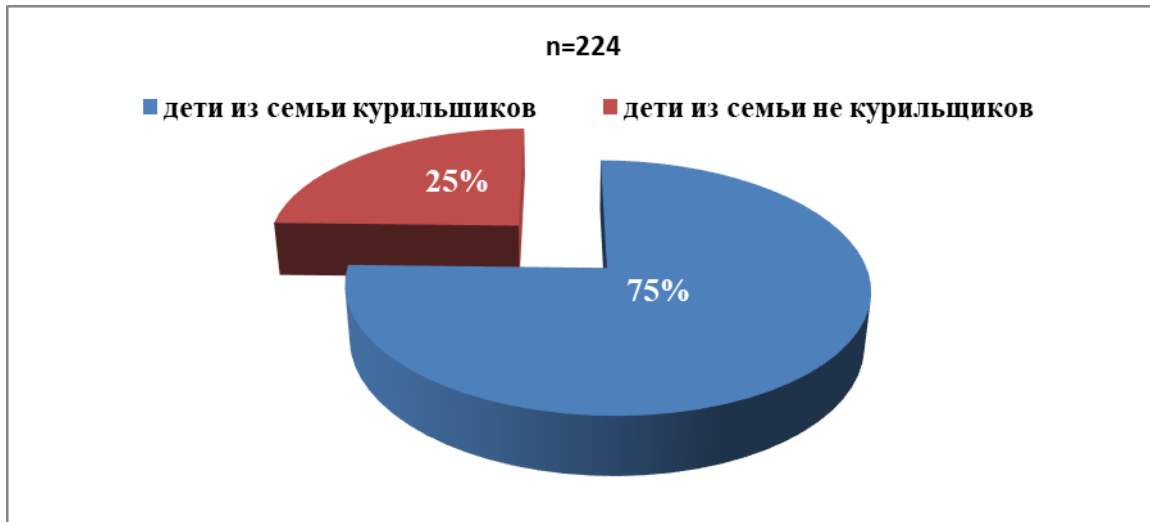


Рис.1. Частота встречаемость детей при пассивном курение..

В основном курили мужчины отец или родственники, которые живут вместе. А Тщательный анализ амбулаторных карт и осмотр детей показали, что из 169 детей практически здоровыми оказались 62 (36,7%), а часто болеющими — 107 (63,3%). В семьях не курящих из 55 детей практически здоровыми оказались 48 (87,2%), а часто болеющими — 7 (12,7%) детей. Данные представлены на рис.2.

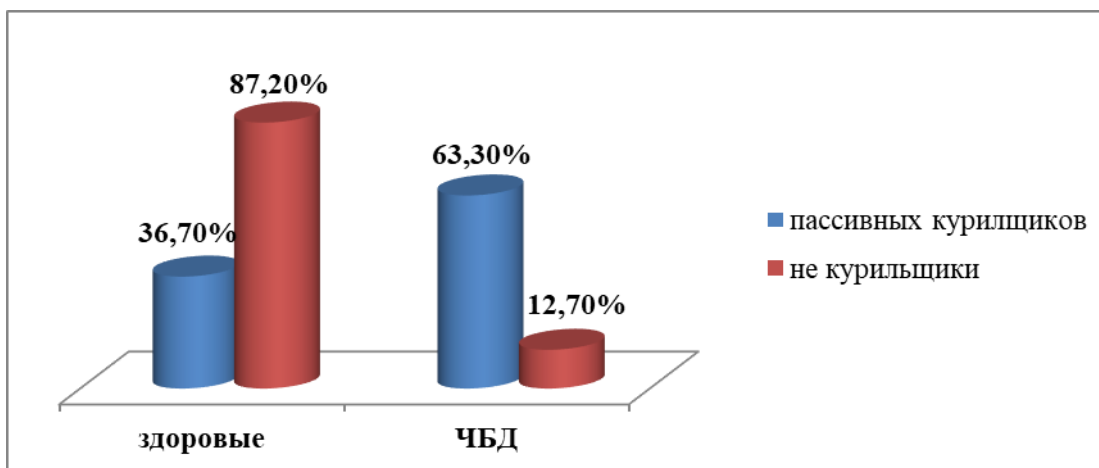


Рис.2. Частота встречаемость практически здоровых и часто болеющих детей среди обследуемых.

Особый интерес проявляется зависимость частоты заболевания бронхолегочной системы у детей — пассивных курильщиков с учетом возраста. Из рис. 3 видно, что из 169 детей до 3-летнего возраста часто болеющих составил 73,7%, и только 26,3% детей можно было считать практически здоровыми, такая же картина наблюдалась среди детей до 5-летнего возраста. Среди детей — пассивных курильщиков старше 5 лет частота повторных бронхолегочных заболеваний среди детей

до 7 лет заметно снижается и составил 51%, а у среди детей старше 7 лет - 48%. Следовательно, наиболее уязвимы, являются дети — пассивные курильщики до 5-летнего возраста. Этот факт мы объясняем не только возрастными особенностями дыхательной системы у детей, но и тем, что возможно большинство из них на протяжении первых лет жизни находились в спальне родителей и в течение всей ночи дышали воздухом, содержащим табачный дым.

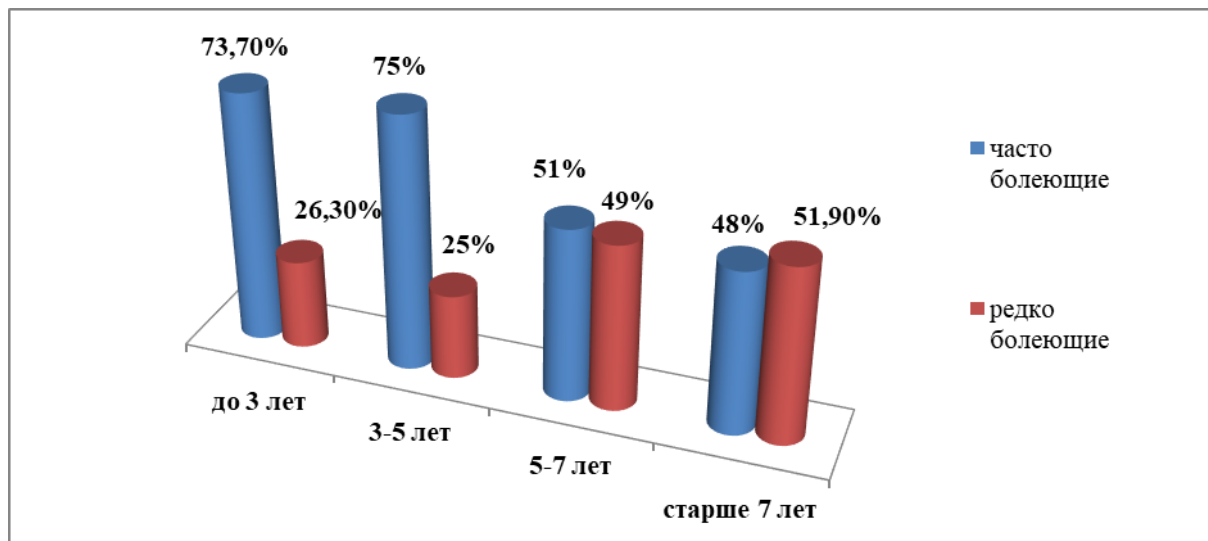


Рис.3. Частота повторных бронхолегочных заболеваний среди детей пассивных курильщиков в зависимости от возраста

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о выраженной зависимости частоты поражения дыхательных путей у детей — пассивных курильщиков от числа курящих в семье. Учитывая то обстоятельство, что органы дыхания подвергаются непосредственно воздействию табачного дыма, можно было допустить, что пассивное курение может служить одним из факторов, способствующих повышению порога возбудимости бронхов у детей.

Далее обследована дети, с острой пневмонией и острым бронхитом, находящихся на стационарной лечения в клинике, изучено состояние реактивности бронхо- моторного тонуса (ацетилхолиновый тест). Исследование показало, что в момент выписки из стационара из 169 детей — пассивных курильщиков порог чувствительности (ПЧ) бронхов оказался повышенным у 51 % детей, а среди 55 детей, в семьях которых не курят, с высоким ПЧ выписано только 26% детей. Наблюдения за состоянием здоровья детей и сроком восстановления ПЧ после выписки из стационара позволили установить, что за первые 3 мес среди детей — пассивных курильщиков ПЧ восстановился только у 28%, тогда как среди детей, в семьях которых не курят, ПЧ восстановился у 50%, за последующие 6 месяцев ПЧ восстановился соответственно у 45 и 80% детей и даже спустя год ПЧ достиг нормальных величин только у 75% детей — пассивных курильщиков.

Так, среди детей — пассивных курильщиков, страдающих бронхиальной астмой и острой пневмонией, иммунодефицит по различным классам иммуноглобулинов (преимущественно IgA) выявлен у 66,7% детей, тогда как среди детей с той же патологией, но в семьях которых не курят, иммунодефицит зарегистрирован у 36,9% больных.

Среди детей пассивных курильщиков острое пневмония у 56% больных выявлена тяжелое течение с осложнениями, у 44% больных протекала без осложнений. Так, среди них у 13% детей выявилась кардио-респираторный синдром, у 7% детей – инфекционно - токсический шок, у 1% больных рено-пульмональная осложнения, а 79% дети страдали обструктивным синдромом. У 86% детей острое пневмония имела характер затяжного течения. Среди детей не курильщиков острое пневмония у 13% больных выявлена тяжелое течение с осложнениями как обструктивный синдром, инфекционно - токсический шок составила всего 3%.

Также выявлено, течение острого бронхита 26% среди детей пассивных курильщиков, имело характер у 88% детей обструктивного характера, среди них у 28% детей были с астмоидным компонентом. У 12% детей отмечалось рецидивирующее течение бронхита. Среди детей не курильщиков характер острого бронхита имело у всех больных легкое течение без обструкцией и у всех наблюдались полное выздоровления.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют допустить, что пассивное курение может служить одним из пусковых механизмов временного нарушения регуляции тонуса бронхов и этим обстоятельством в значительной мере можно объяснить склонность детей пассивных курильщиков к затяжной и осложненной течению бронхолегочной заболеванию.

Библиографический список

1. Бабаев П. Н. Взаимосвязь обращаемости за медицинской помощью и подверженности психосоматическим заболеваниям школьников с фактором пассивного курения //Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – Т. 2. – №. 107. – С. 75-81.
2. Бабаев П. Н. Курение родителей как фактор нарушения остроты зрения у школьников Баку //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2020. – №. 4 (68). – С. 14-21.
3. Мишучкова А. А., Шарипова Г. Я., Ермакова М. А. Влияние курения на детский организм //Молодежь-науке-IX: Развитие сферы туризма, гостеприимства и спорта вконтексте повышения уровня и качества жизни населения. – 2018. – С. 56-57.
4. Титова О. Н., Суховская О. А., Куликов В. Д. Курение табака и интерстициальные заболевания легких (обзор литературы) //Практическая пульмонология. – 2019. – №. 1. – С. 32-37.
5. Тымченко С. Л. Пассивное курение и показатели вариабельности сердечного ритма у детей //Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – №. 16, № 1 (3). – С. 195-198.
6. Хохлова Е. В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ НА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА //Устойчивое развитие науки и образования. – 2018. – №. 8. – С. 225-231.
7. Azevedo A. C. V. et al. Effects of passive smoking on the health of children and adolescents: a systematic review //Research, Society and Development. – 2021. – Т. 10. – №. 13. – С. e582101321275-e582101321275.
8. Pehlivan S. S. et al. The effect of passive smoking on the laryngospasm rate in children sedated during the esophagogastroduodenoscopy //Saudi Medical Journal. – 2022. – Т. 43. – №. 3. – С. 275-282.
9. Hashemi-Aghdam M. R. et al. Trend of passive smoking and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN studies //BMC Public Health. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 1-10.
10. Maedel C. et al. Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure //Pediatric Pulmonology. – 2018. – Т. 53. – №. 9. – С. 1299-1306.
11. BOZKURT H. B. et al. The Association of Passive Smoking and Serum Urotensin-II Levels in Children //Anais da Academia Brasileira de Ciências. – 2022. – Т. 94.
12. Sharma T., Khapre M. Exposure of second hand smoke in women and children: A narrative review //Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2021. – Т. 10. – №. 5. – С. 1804.

Балабанов Андрей Геннадьевич
Balabanov Andrey Gennadevich

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

Борисов Денис Алексеевич
Borisov Denis Alekseevich

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

УДК 616.895.8

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ШИЗОФРЕНИИ

GENETIC PREDISPOSITIONS TO SCHIZOPHRENIA

Аннотация: в данной статье авторы будут рассматривать генетическую предрасположенность возникновения шизофрении и важность диагностики генов, увеличивающих риск появления данного заболевания.

Annotation: in this article, the authors will consider the genetic predisposition of schizophrenia and the importance of diagnosing genes that increase the risk of this disease.

Ключевые слова: шизофрения, вариации числа копий генов, нейротрансмиттерные системы.

Keywords: schizophrenia, gene copy number variations, neurotransmitter systems.

Введение

Шизофрения- психологическое заболевание, характеризующееся нарушением мышления и поведения, постепенно нарастающими изменениями личности с непрерывными или рецидивирующими эпизодами психоза. Шизофрения- мультифакториальное заболевание, которое проявляется в результате генетических, психологических и средовых факторов. Но наибольшую роль в предрасположенности к заболеванию имеют генетические факторы. Шизофрения относится к высоконаследуемым заболеваниям и представляет огромный интерес для ученых.

По данным ВОЗ шизофрения входит в десятку ведущих заболеваний, приводящих к инвалидизации. Шизофрения - серьезная проблема в современной медицине в связи с частой встречаемостью. Это заболевание может привести к ранней инвалидизации и смерти по причине развития суицидальной наклонности.

Шизофрения является тяжелым психологическим заболеванием, лечение и исследование которого имеет огромное значение с социальной точки зрения. В мире шизофренией болеют от 0.7% до 1% населения. [8] Женщины и мужчины в одинаковой степени подвержены заболеванию. Наибольший пик заболеваемости составляет 20-30 лет. В настоящее время несмотря на распространенность заболевания не удалось найти методы лечения, которые полностью могут вылечить человека от шизофрении.

Без сомнения, поиск лечения шизофрении является одним из приоритетов медицины мира и России, в частности. Поэтому особую роль в науке играет определение причины данного заболевания.

Генетика шизофрении

Шизофрения представляет собой сложное генетическое заболевание, связанное с дисфункцией нейротрансмиттерных систем. Такими системами является дофаминергическая, серотонинергическая, глутаматергическая. Вклад генетического фактора шизофрении был доказан в 1980-х с помощью близнецовых, семейных исследованиях и исследованиях приемных семей.

Современные исследования показали, что такие психологические заболевания как шизофрения полигенны и мультифакториальны, следовательно их генетическая архитектура состоит из множества частых генетических вариантов и предрасположенность к заболеванию определяется изменениями в десятках генов.

Ученные делят генетическую архитектуру шизофрении на два больших класса: множественные однонуклеотидные полиморфные варианты и редкие высокопенетрантные субмикроскопические хромосомные делеции и дупликации. Это так называемые вариации числа копий генов (CNV). Размер CNV может состоять от 1 тыс. до нескольких млн. пар нуклеотидных

оснований.[7]

Множественные редкие CNV в настоящее время являются установленными факторами риска психических расстройств, в том числе и шизофрении.

В результате исследований было установлено, что CNV в локусах 1q21.1 del/dup, 3q29 del, 7q11.23 dup, 15q11.2 dup, 15q13.3 del/dup, 16p13.11 dup, 16p11.2 del/dup, 17q12 del, 22q11.2 del/dup встречаются с большей вероятностью у пациентов с шизофренией, чем в контрольных группах.[2] Механизм действия данных CNV до конца не изучен. Известно, что некоторые из них могут влиять на экспрессию генов, которые отвечают за синтез тех или иных белков, что в свою очередь ведет к развитию шизофрении.

Несмотря на то, что эти CNV представляют собой сильные факторы риска, все же они не являются специфичными так как затрагивают многие гены. Наличие CNV может увеличивать риск не только шизофрении, но и ряда других психологических заболеваний, таких как умственная отсталость и аутизм. Эти особенности ограничивают их полезность для понимания развития шизофрении.

В настоящее время выявлено множество генов, которые увеличивают риск развития шизофрении. Примером, такого гена может послужить PLXNA2, находящейся в локусе rs752016. Ген PLXNA2 принимает участие в регулировании трансмембранных семафоринных рецепторов. Они участвуют в управлении аксонами во время развития, модулируют пластичность и отвечают за регенерацию нейронов. При исследовании больных шизофренией было установлено, что семафорин 3А лиганда PLXNA2 был активирован в мозжечке у пациентов. В совокупности с генетическими исследованиями это подтверждает принадлежность данного гена к риску развития шизофрении.[4]

Огромную роль в предрасположенности к шизофрении имеют локусы rs7045881 на 9p21, rs433598 на 16p12 и rs10761482 на 10q21. В них расположены гены PLAA, ACSM1 и ANK3. Особое внимание заслуживает ANK3. Данный ген кодирует белок анкирин 3.[1] Семейство данных белков было обнаружено в перехватах Ранвье и нервно-мышечных соединениях. У больных шизофренией экспрессия гена ANK3 значительно снижена. Это приводит к снижению миелинизации и дисфункции миелиновых оболочек в височной доле у пациентов с шизофренией.

В недавних исследованиях было установлено влияние гена CACNA1C, который кодирует субъединицу входящую в состав потенциалзависимых кальциевых каналов. На сегодняшний день механизм влияния на развитие шизофрении не установлен, однако выявлена четкая корреляция между полиморфным локусом гена CACNA1C и данным заболеванием. [3]

Доказана роль в генезе шизофрении таких генов как DRD2 (находится на локусе 11q23), GRIN2B (находится в локусе 12p12), HTR2A (13q14-21), ERBB4 (2q33.3-q34). При нарушении гена DRD2 происходит изменение дофаминергической системы. Ген GRIN2B по похожей схеме влияет на глутаматергическую систему.[5] Все данные хорошо соотносятся с гипотезой развития шизофрении-гипофункция глутаматергической и дофаминергической системами.

Ген DRD2 является причиной развития терапевтической резистентности шизофрении. Выявление маркеров терапевтической резистентности и их исследования могут внести ясность в изучение патогенеза и этиологии шизофрении. [6]

Вывод

Шизофрения относится к заболеваниям, передающимся наследственным путем. Зная о наличии определенных генов, ассоциированных с повышенным риском формирования шизофрении можно выявлять группы населения и проводить психологическую профилактику среди людей с предрасположенностью к заболеванию. С помощью обнаружения определенных аллелей в генах пациента позволит диагностировать заболевания на очень ранних этапах заболевания. Кроме того, исследование генетической предрасположенности к шизофрении даст ответы на этиологию и патогенез шизофрении.

Библиографический список:

- 1) Athanasiu L., Mattingsdal M., Kahler A.K. et al. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort // J. Psychiatr. Res. 2010. V. 44. No 12. P. 748–753. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.02.002
- 2) Giusti-Rodríguez P., Sullivan P.F. The genomics of schizophrenia: update and implications // J. Clin. Invest. 2013. V. 123. No 11. P. 4557–4563. doi: 10.1172/JCI66031
- 3) Krug A., Witt S.H., Backes H. et al. A genome-wide supported variant in CACNA1C influences hippocampal activation during episodic memory encoding and retrieval // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2013. V. 264. No 2. P. 103–110.

- 4) Mah S., Nelson M.R., Delisi L.E. et al. Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2006. V. 11. No 5. P. 471–478.
- 5) Гареева, А. Э. Генетика шизофрении / А. Э. Гареева, Э. К. Хуснутдинова // *Генетика*. – 2018. – Т. 54. – № 6. – С. 585-596. – DOI 10.7868/S0016675818060012.
- 6) Генетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении / М. В. Иванов, Д. Н. Сосин, М. В. Шаманина, М. Г. Янушко // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 3. – С. 2-10.
- 7) Современный взгляд на этиологию шизофрении / В. В. Мрыхина, А. А. Булейко, О. Я. Симак, П. Б. Крысенко // *Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке : материалы региональной научной конференции, Ростов-на-Дону, 08 июня 2018 года / ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, ФПК и ППС, кафедра психиатрии и наркологии*. – Ростов-на-Дону: ООО "Экспо-Медиа", 2018. – С. 163-167.
- 8) Цянь, Ж. Шизофрения как глобальная проблема человеческой цивилизации / Ж. Цянь // *Инновации. Наука. Образование*. – 2022. – № 52. – С. 1580-1582.

Майорова Ирина Владимировна
Mayorova Irina Vladimirovna

Студент 3 курса Санкт-Петербургского государственного университета

Борисов Денис Алексеевич
Borisov Denis Alekseevich

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

Балабанов Андрей Геннадьевич
Balabanov Andrey Gennadevich

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

УДК 616.8

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИССПЕПТИНА ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF KISSPEPTIN IN ANOREXIA NERVOUS

Аннотация: Кисспептины — это группа белков, синтезируемая с гена *kiss1*, расположенного на первой хромосоме человека, участвующая в нейрогуморальной регуляции метаболизма и поведения.

В данной статье коллектив авторов рассматривает патофизиологические и клинические данные, описывающие участие данного полипептида в различных процессах нервной анорексии, и изучает возможности терапевтического использования этой молекулы

Annotation: Kisspeptins are the group of proteins synthesized from the *kiss1* gene, which located on the first human chromosome and are involved in the neurohumoral regulation of metabolism and behavior.

In this article, the team of authors considers the pathophysiological and clinical data describing the involvement of this polypeptide in various processes of anorexia nervosa and research the possibilities of therapeutic use of this molecule in anorexia nervosa.

Ключевые слова: кисспептин, нервная анорексия, функциональная аменорея, нарушения пищевого поведения

Keywords: kisspeptin, anorexia nervosa, functional amenorrhoea, disorders of eating behavior

Введение

Для сегодняшней медицинской практики большое значение имеет представление о необходимости исследования нейрофизиологических причин расстройств пищевого поведения. В данной статье будут рассмотрены вопросы клинического применения нейропептида кисспептина при нервной анорексии.

Общие сведения о системе продуктов гена *kiss1*

Кисспептины (KISS1) — это группа белков, синтезируемая с гена *kiss1*, расположенного на первой хромосоме человека. Данные пептиды играют роли нейротрансмиттера и локального тканевого медиатора во многих гомеостатических системах организма. [1]

В ЦНС основные нейроны, выделяющие кисспептин, расположены в дугообразном ядре гипоталамуса. Рецепторы к данному полипептиду (обозначаемые как KISS1R) в головном мозге располагаются в гипоталамусе, различных частях лимбической системы. [2; 3]

Одна из главных функций данного пептида как нейромедиатора — стимуляция секреции гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ), который, в свою очередь, является ключевым звеном в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. [4]

Нарушение системы KISS1/KISS1R в ЦНС приводит к различным нарушениям репродуктивной функции. Инактивирующие мутации KISS1R вызывают гипогонадотропный гипогонадизм, и наоборот, активирующие мутации вызывают преждевременное половое созревание. [5]

Также на сегодняшний день ряд исследователей сходится во мнении, что снижение секреции

киссептина является одной из основных причин развития функциональной аменореи, о которой будет сказано позднее в контексте нервной анорексии. [6; 7]

В периферических тканях секреция киссептина отмечается в высоких количествах в плаценте, несколько ниже в семенниках, и ещё более малая в поджелудочной железе, печени и тонком кишечнике. [5; 17].

Важно отметить, что второе название KISS1 — метастин, связано с тем, что он был впервые обнаружен при изучении меланомы как полипептид, подавляющий метастазирование опухолевых клеток. [8]

На сегодняшний день существует ряд успешных исследований по применению агонистов рецепторов киссептина для лечения функциональной аменореи. Однако, пока только один препарат данной группы — MVT-602, прошёл вторую фазу клинических испытаний. [9]

Киссептин и нервная анорексия.

Нервная анорексия (НА) — это расстройство пищевого поведения, в основе которого лежит неослабевающее стремление больных к потере массы тела, вызванное искаженным восприятием собственного тела и неадекватным страхом увеличения веса.

Данное заболевание затрагивает молодые, наиболее социально-активные группы населения, в том числе подростков до 15 лет. Среди последних отмечается тенденция к увеличению случаев нервной анорексии. [10]

Киссептин является одним из предполагаемых нейрофизиологических участников регуляции пищевого поведения. На сегодняшний день известно, что он является медиатором как анорексигенных, так и орексигенных центров. В работе Amy E Morrison et al. было описано нахождение рецепторов к анорексигенному полипептиду лептину в дугообразном ядре, где расположены нейроны, секретирующие KISS1. [11]

Также по результатам исследования обезидома (комплекса взаимосвязей и данных, полученных в отношении различных молекул, участвующих в процессах ожирения) были получены данные, согласно которым киссептин связан с рядом метаболических путей в обмене жирных кислот и глюкозы. В работе Geronikolou S. et al. выделяются ряд «метаболических узлов», прямо или косвенно зависящие от киссептин-сигнализации, из них основными можно назвать: глюкагоновый, инсулиновый, субъединицы G-белка бета 1, проопиомеланокортиновый, лептиновый, адренорецепторов бета 2 и 3, рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. [12]

На сегодняшний день существует ряд работ, посвящённых роли киссептина в лимбической системе и эмоциональной сфере. В статьях M Tanaka et al, K. Csabafi et al., R. Pineda et al. были показаны анксиолитические и антидепрессантные свойства киссептина у лабораторных мышей и крыс. В исследовании Alexander Comminos et al. продемонстрированы схожие свойства данного нейротрансмиттера у людей. [13; 14; 15; 3]

Такие сведения позволяют предположить о высокой вероятности участия данного пептида в формировании метаболических и психогенных причин нарушений пищевого поведения.

На сегодняшний день опубликован ряд работ, изучающих концентрацию KISS1 в плазме крови при нервной анорексии.

В исследовании Flora Vasoroulou et al. были исследованы 37 женщин, из которых у 22 пациенток была анорексия, у 17 из них отмечалась типичная НА (с патологически сниженной массой тела), у оставшихся 5-ых была атипичная форма. Этой группой учёных были представлены следующие данные: у группы атипичной анорексии был характерный повышенный уровень киссептина, тем временем как у пациентов с типичной формой отмечались пониженные значения киссептина, обратно коррелирующие с ИМТ больных, в контрольной группе отмечалось средние показатели KISS1 [16].

В работе Tobias Hofmann et al. были исследованы значения киссептина и грелина у 38 пациентов в контексте физической активности при НА. По полученным данным отмечалась положительная корреляция с ИМТ и отрицательная с показателями физической активности, межличностным недоверием и боязнью взросления [17].

Для понимания данных исследований необходимо отметить, что в ряде работ на лабораторных животных при истощении отмечалось уменьшение уровней мРНК KISS1. Таким образом, можно предположить преобладающее анорексигенное влияние киссептина на начальных стадиях анорексии, то есть при атипичной форме. В дальнейшем же по мере истощения организма происходит снижение экспрессии данного нейропептида. [18]

Необходимо отметить ограничения представленных работ:

1) в обеих статьях изучается плазменная концентрация киссептина, и несмотря на то, что в

ряде исследований применение данного показателя в целом считалось адекватным для определения уровня KISS1, авторы отмечали, что до сих пор не существует чётких данных о корреляции центральных эффектов этого пептида и его показателей в плазме крови;

2) в обсуждении Flora Vasoroulou et al. отмечают, что различия показателей между исследуемыми группами были меньше теоретически ожидаемых;

3) у всех пациентов в работе греческой исследовательской группы отмечается аменорея, следовательно, нельзя определить степень изменений в ходе менструального цикла для тех пациентов с анорексией, у которых он был сохранён;

4) малые выборки пациентов.

В исследовании Artur Pałasz et al. было показано, что в трёх анализируемых группах данных (больные с анорексией, те же пациенты после частичной нормализацией веса и в контрольной группе) показатели кисспептина не имели статистически значимых изменений. Тем временем по также исследуемым пептидам спексину и фениксину отмечались различия значений от контрольной группы. При частичной нормализации веса отмечалось увеличение значений только у спексина [19].

Таким образом, данная работа польской группы ставит под вопрос степень влияния кисспептина на патофизиологические пути НА. Однако необходимо отметить, что у данного исследования также есть ограничения малой выборкой, фактом наличия у всех участников аменореи, отсутствием отдельно представленных данных по пациентам с атипичной и типичной анорексией.

Необходимо помимо этого отметить, что за частичную нормализацию ИМТ принимались показатели равные увеличению ≥ 2 кг/м² спустя 9.82 ± 2.64 недели, в контексте ранее описанной концепции уменьшения экспрессии KISS1 в ответ на истощение, можно утверждать о низкой вероятности полноценного ответа всех нейрофизиологических участников процессов аменореи. Также в данном исследовании не были подтверждены никакие корреляции с ИМТ и другими антропометрическими параметрами, что указывает на возможные особенности данной малой выборки относительно ранее представленных работ.

Функциональная аменорея при анорексии — терапевтические решения, основанные на применении кисспептина.

На сегодняшний день, как ранее было отмечено, существует экспериментальная модель лечения функциональной аменореи при помощи синтетических аналогов кисспептина [9].

Функциональная аменорея является частым осложнением анорексии. Было показано, что в основе патофизиологических путей функциональной аменореи могут быть нарушения по различным нейротрансмиттерам. Таким образом, вопрос о мишенях будущей терапии данного заболевания не ограничен только кисспептином [7].

Однако логично предположить, что для пациентов, у которых после восстановления или частичного восстановления массы тела сохраняется аменорея и отмечается снижение уровня кисспептина, может быть перспективно лечение агонистами KISS1R [9].

Однако, как было отмечено ранее, кисспептин, вероятно, обладает анорексигенными свойствами, соответственно, назначение эквивалентных ему молекул у пациента с изначальным нарушением пищевого поведения может привести к ухудшению показателей здоровья.

Вероятно, решениями для данной проблемы является комбинированное введение агонистов KISS1R и грелина, либо других стимуляторов чувства голода [11].

Вывод:

В данной статье коллектив авторов суммировал общие биологические и клинические данные, известные о кисспептине, рассмотрел функции данного полипептида и его участие в патофизиологических путях нервной анорексии. Были изучены имеющиеся на сегодняшний день данные об ассоциациях между клиническими показателями заболевания и значениями метастина в крови. Нами были предположены проблемы и пути решения для лечения функциональной аменореи развившейся при НА, резистентной к стабилизации массы тела.

Библиографический список:

1. Tng EL. Kisspeptin signalling and its roles in humans. Singapore Med J. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702158/>

2. Melanie Taziaux, Annemieke S. Staphorsius, Mohammad A. Ghatei, Stephen R. Bloom, Dick F. Swaab, Julie Bakker, Kisspeptin Expression in the Human Infundibular Nucleus in Relation to Sex, Gender Identity, and Sexual Orientation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016. <https://academic.oup.com/jcem/article/101/6/2380/2804768>

3. Alexander N. Comninou, Matthew B. Wall Lysia Demetriou, Amar J. Shah, Sophie A. Clarke, Shakunthala Narayanaswamy, Alexander Nesbitt, Chioma Izzi-Engbeaya, Julia K. Prague, Ali Abbara,

Risheka Ratnasabapathy, Victoria Salem, Gurjinder M. Nijher, Channa N. Jayasena, Mark Tanner, Paul Bassett, Amrish Mehta, Eugenii A. Rabiner, Christoph Hönigspurger, Meire Ribeiro Silva, Ole Kristian Brandtzaeg, Elsa Lundanes, Steven Ray Wilson, Rachel C. Brown, Sarah A. Thomas, Stephen R. Bloom, and Waljit S. Dhilló. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *Journal of Clinical Investigation*. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5272173/>

4. Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Kisspeptin excitation of GnRH neurons. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013. Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Kisspeptin excitation of GnRH neurons.

5. Sharma A, Thaventhiran T, Minhas S, Dhilló WS, Jayasena CN. Kisspeptin and Testicular Function-Is it Necessary? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216047/>

6. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843957/>

7. Catherine M. Gordon, Kathryn E. Ackerman, Sarah L. Berga, Jay R. Kaplan, George Mastorakos, Madhusmita Misra, M. Hassan Murad, Nanette F. Santoro, Michelle P. Warren, Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843957/>

8. Plant TM, Steiner RA. The fifty years following the discovery of gonadotropin-releasing hormone. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35726373/>

9. Ali Abbara, Pei Chia Eng, Maria Phylactou, Sophie A Clarke, Rachel Richardson, Charlene M Sykes, Chayarndorn Phumsatitpong, Edouard Mills, Manish Modi, Chioma Izzi-Engbeaya, Debbie Papadopoulou, Kate Purugganan, Channa N Jayasena, Lisa Webber, Rehan Salim, Bryn Owen, Paul Bech, Alexander N Comminos, Craig A McArdle, Margaritis Voliotis, Krasimira Tsaneva-Atanasova, Suzanne Moenter, Aylin Hanyaloglu, Waljit S Dhilló. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *Journal of Clinical Investigation*. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196464/>

10. Annelies E. van Eeden, Daphne van Hoeken, Hans W. Hoek. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry*. 2021 r. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8500372/>

11. Amy E Morrison, Suzannah Fleming, Miles J Levy. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clinical Endocrinology*. 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345352>

12. Geronikolou S, Athanassia Pavlopoulou, George I Lambrou, John Koutelekos, Dennis Cokkinos, Konstantinos Albanopoulos, George P Chrousos. Kisspeptin and the Genetic Obesity Interactome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35023097/>

13. M Tanaka, K Csabafi, G Telegdy. Neurotransmissions of antidepressant-like effects of kisspeptin-13. *Regulatory peptides*. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999921/>

14. Krisztina Csabafi, Miklós Jászberényi, Zsolt Bagosi, Nándor Lipták, Gyula Telegdy. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behavioural Brain Research*. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219969/>

15. Rafael Pineda, Fabrice Plaisier, Robert P Millar, Mike Ludwig. Amygdala Kisspeptin Neurons: Putative Mediators of Olfactory Control of the Gonadotropic Axis. *Neuroendocrinology*. 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27054958/>

16. Flora Bacopoulou, George I Lambrou, Maria-Evangelia Rodanaki, Evgenia Stergioti, Vasiliki Efthymiou, Efthymios Deligeoroglou, Sophia L Markantonis. Serum kisspeptin concentrations are negatively correlated with body mass index in adolescents with anorexia nervosa and amenorrhea. *Hormones*. 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500826/>

17. Tobias Hofmann, Ulf Elbeltab, Verena Haas, Anne Ahnisa, Burghard F. Klappa, Matthias Rosea, Andreas Stengel. *Appetite*. 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195666316304822>

18. Fazal Wahab, Bibi Atika, Farhad Ullah, Muhammad Shahab, and Rüdiger Behr. Metabolic Impact on the Hypothalamic Kisspeptin-Kiss1r Signaling Pathway. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882778/>

19. Artur Pałasz, Marta Tyszkiewicz-Nwafor, Aleksandra Suszka-Świtek, Flora Bacopoulou, Monika Dmitrzak-Węglarz, Agata Dutkiewicz, Agnieszka Słopień, Małgorzata Janas-Kozik, Krzysztof M Wilczyński, Łukasz Filipczyk, Katarzyna Bogus, Ewa Rojczyk, Elżbieta Paszyńska, Ryszard Wiaderekiewicz. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent

inpatients with anorexia nervosa - association with psychiatric symptoms. Nutritional Neuroscience. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736434/>

Литвинова Екатерина НиколаевнаСтудентка 5 курс, факультет "Лечебно- профилактический"
Ростовский государственный медицинский университет, Россия, г. Ростов-на-Дону**Litvinova Ekaterina Nikolaevna**Student, Rostov State Medical University, Russia, Rostov-on-Don
E-mail: likate00@mail.ru

УДК 618.14-002

ЭНДОМЕТРИОЗ: ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**ENDOMETRIOSIS: PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY**

Аннотация: Эндометриоз определяют как наличие эндометриальных желез и стромы во внематочной локализации. Высокий уровень заболеваемости эндометриозом подчеркивает важность понимания его патогенеза и патофизиологии для профилактики и создания эффективных методов лечения.

Summary: Endometriosis is defined by the presence of endometrial glands and stroma in extrauterine locations. The high incidence of endometriosis highlights the importance of understanding its pathogenesis and pathophysiology for prevention and the effective treatment.

Ключевые слова: Эндометриоз, патогенез, целомическая метаплазия, теория ретроградной менструации, индукционная теория.

Keywords: Endometriosis, pathogenesis, coelomic metaplasia, retrograde menstruation theory, induction theory.

Эндометриоз классически определяется как наличие эндометриальных желез и стромы в эктопической локализации, в первую очередь в тазовой брюшине, яичниках [1]. То есть эндометриоз - разрастание тканей эндометрия. Выявляется примерно у 10% женщин в репродуктивном возрасте.

К клиническим проявлениям эндометриоза относят дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, нерегулярные маточные кровотечения и/или бесплодие.

Распространенность эндометриоза у женщин, страдающих от тазовых болей и/или бесплодия составляет 35–50% [2]. Единой исчерпывающей теории патогенеза в настоящее время не существует [3]. Есть несколько теорий, которые условно можно разделить на 2 группы. К первой относится предположение, что причина эндометриоза – разрастание тканей эндометрия, а ко 2 группе теории, соответствующие утверждению, что эктопические очаги возникают из других тканей вне матки [4].

Среди теорий, предполагающих нематочное происхождение заболевания, выделяют целомическую метаплазию [4]. Согласно этой теории происходит трансформация нормальной ткани брюшины в эктопическую ткань эндометрия. Доказательством является факт, что у женщин с синдромом Рокитанского – Кюстнера – Майера при отсутствии менструаций и наличии различных аномалий развития половой системы, может возникнуть эндометриоз [5]. При данном синдроме в результате патологической активации генов клеток брюшины запускается метаплазия и образуется эндометрий.

Транслокационная, или имплантационная теория (теория ретроградной менструации, теория Сэмпсона) является наиболее распространенной и поддерживаемой научным сообществом [3]. Согласно этой теории, жизнеспособные клетки эндометрия проходят через фаллопиевы трубы, в связи с высоким градиентом давления, возникающим из-за диссинергических сокращений матки, незаращением фаллопиевых труб, а также при повреждении их целостности в процессе хирургического вмешательства [4]. Далее, попадая в брюшную полость, они могут имплантироваться, расти и внедряться в тазовые структуры. При распространении эндометриальных клеток лимфогенно появляются очаги эндометриоза в легких и головном мозге [6].

Длительные менструации являются фактором риска для ретроградного заброса содержимого матки в брюшную полость пациентки [6]. Предполагают, что пролиферация эктопических и эктопических эндометриальных клеток невозможно в отсутствие перитонеальной жидкости [7], содержащей TNF- α . Этот фактор отвечает за увеличение пролиферации, а также запускает эстроген-опосредованный сигнальный путь для блокирования апоптоза и активизации пролиферации [6].

Микротравма матки является благоприятным условием для развития эндометриоза [7]. При аденомиозе обнаруживается изменение тонуса миометрия по типу гипертонуса или дискоординированных сокращений, которые лежат в основе повреждения. Кроме того, смещается базальный слой эндометрия и к увеличивается число клеток наподобие стволовых в составе содержимого ретроградной менструации [3].

Индукционная теория предполагает, что эндогенный стимул, например, гормональный или иммунологический фактор, способствует дифференцировке клеток слизистой оболочки брюшины в клетки эндометрия [2]. Индукционная теория объединяет теорию ретроградной менструации и теорию целомической метаплазии. Эта теория лежит в основе возникновения тяжелых форм заболевания. Было обнаружено, что эндометриоидные кисты яичников моноклонального происхождения [3] и что в эндометриоидных клетках, способных к инвазии *in vitro*, отсутствует экспрессия эпителиального кадгерина, т.е. наблюдается феномен, характерный для опухолей [5].

Эмбриональная теория связана с теорией метаплазии. Она утверждает, что клетки, оставшиеся после миграции Мюллерова протока, поддерживают способность к развитию очагов эндометриоза во время полового созревания под действием эстрогенов, а также при приеме препаратов эстрогена [4]. Подтверждением теорий о внематочном происхождении эндометриоза является наличие гистологически подтвержденной эндометриальной ткани у пациенток без менструального эндометрия.

Клетки-предшественники из костного мозга могут дифференцироваться в ткань эндометрия [8]. Чаще всего такому преобразованию подвергаются предшественники мезенхимального ствола костного мозга. Мезенхимальные стволовые клетки, попадающие в полость таза ретроградно с кровью, содержат полипотентные стволовые клетки или эндометриальные резервные клетки. Они производят матриксные металлопротеиназы (MMP-3 и MMP-10), ангиопептин (фактор ангиогенеза), цитокины, рецепторы к соматостатину (SSTR1), ФНО и другие продукты экспрессии генов [3].

Теория доброкачественных метастазов утверждает, что эктопические эндометриальные очаги являются результатом лимфатической или гематогенной диссеминация клеток эндометрия [2]. Доказательство этой теории – наличие гистологически подтвержденных эндометриоидных поражений возникающих в местах, удаленных от матки, например, в костях, легких и головном мозге [2].

В совокупности исследования, связанные с патофизиологией эндометриоза, выявили несколько хорошо подтвержденных признаков данного заболевания: генетическая предрасположенность, эстрогензависимость, устойчивость к клиренсу патологических клеток эндометрия и снижение реактивности клеточного иммунитета, обильное кровоснабжение и иннервация, воспаление [4].

Эндометриоз имеет сложную генетическую этиологию. Генетические факторы составляют около половины изменчивости риска эндометриоза с оценкой наследственности 51%. Мета-анализ нескольких полногеномных исследований, проведенных за последние несколько лет, предоставил доказательства надежной связи эндометриоза с семью локусами риска. Особый интерес представляют их ранжирование на основе генов, известная патофизиология. WNT4, CDKN2B-AS1 и GREB1 гены

являются сильными мишенями для дальнейших исследований эндометриоза [10]. При эндометриозе наблюдается повышенная регуляция антиапоптотического гена BCL-2, то есть снижен апоптоз как при эутопическом, так и при эктопическом эндометрии у больных женщин. Риск развития эндометриоза для родственников первой линии в 6 раз выше, чем у родственников здоровых женщин [9]. Исследования монозиготных близнецов демонстрируют высокие показатели конкордантности для гистологически подтвержденного эндометриоза.

Анализ сцепления выявил гены-кандидаты для возникновения эндометриоза. В исследовании приняли участие более 1100 семей [9] с двумя или более пораженными парами сибсов, и было установлено, что значение для патогенеза эндометриоза представляют локусы хромосом 10q26 и 7p15.

Гормональные преобразования эстрогена лежат в основе патогенеза эндометриоза. В очагах эктопического роста выявляется повышенная экспрессия фермента ароматазы и сниженная экспрессия 17 β -гидроксистероида дегидрогеназы (17 β -HSD) 2 типа [5]. В результате повышается локальная биодоступная концентрация E2 (эстрадиол). E2 стимулирует производство простагландина E2 (PGE2), который дополнительно стимулирует активность ароматазы [3]. Эти результаты позволяют обосновать лечение, направленное на стимулирование гипоэстрогенного перитонеального микроокружения.

Перитонеальные макрофаги женщин с эндометриозом экспрессируют более высокие уровни

циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высвобождают значительно большее количество простагландинов, чем макрофаги у здоровой женщины [4]. На уровне поражений TNF-а способствует продукции клетками эндометрия простагландинов F2a и PGE2. Активация IL-1b ЦОГ-2 увеличивает выработку PGE2, который активирует ароматазу. Повышая регуляцию синтеза PGE2, эстроген замыкает петлю положительной обратной связи, которая способствует повышению локальной биодоступности E2. Этот путь подчеркивает взаимосвязь зависимости от эстрогена и воспаления при эндометриозе.

В норме рефлюксированная ткань эндометрия очищается от брюшины иммунной системой. Однако крупные фрагменты ткани, в отличие от отдельных клеток демонстрируют повышенную способность к имплантации, предположительно благодаря защите от иммунного клиренса. Кроме того, было обнаружено, что эндометрий женщин с эндометриозом более устойчив к разрушению NK- киллерами, чем эндометрий здоровых женщин [4]. Нарушение функции макрофагов у женщин с эндометриозом также может способствовать снижению клиренса. Высокое значение в развитии иммунных изменений при эндометриозе связано с наличием аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит) и атопических заболеваний (аллергия, астма и экзема) у больных женщин [5].

Обильное кровоснабжение необходимо для развития и поддержания эндометриозных поражений, особенно в микроокружении брюшины, которое является относительно бессосудистым по сравнению с эндометрием [7].

Неоангиогенез связан с эндометриозными поражениями и обнаруживаются при лапароскопии. Кроме того, наблюдается нейроангиогенез, который способствует боли, связанной с этим расстройством.

У женщин с эндометриозом имеется повышенное содержание фактора некроза опухоли-а (ФНО-а), ИЛ-8 и ММР-3, которые способствуют пролиферации и адгезии клеток эндометрия и ангиогенезу [7]. Эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов являются митогенами для стромальных клеток эндометрия *in vitro*. EGF и IGF опосредуют действия эстрогенов во многих тканях и, таким образом,

являются потенциальными участниками патофизиологии эндометриоза [3].

Воспаление присутствует не только в микроокружении брюшины, но и в эндометрии женщин с эндометриозом. Оно связано с вышеперечисленными звеньями патогенеза.

Обобщенная схема патогенеза выглядит следующим образом [4]: андростендион под действием ароматазы превращается в E1(эстрон). Далее под влиянием 17b-HSD образуется E2 (эстрадиол). Эстрадиол является стимулирующим фактором для PGE2 и PGF2a. Эти факторы активируют адгезию, пролиферацию, антиапоптоз, ангиогенез, нейроангиогенез, воспаление. Вследствие всех этих процессов возникает боль.

Со времени первоначального клинического описания эндометриоза многое было достигнуто в продвижении понимания этого заболевания. Хотя нет единой теории патогенеза, наибольшее распространение получила теория ретроградной менструации. Точные факторы, которые способствуют выживанию и последующей имплантации эндометрия остаются неизвестными. Врожденные или приобретенные свойства эндометрия и дефектный иммунный клиренс представляют интерес для исследования.

Библиографический список:

1. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* (2009) 92:68–74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056
2. Giudice, L. C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* (2010) 362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcpr1000274.
3. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* (1955) 34(4):366-98. doi: 10.3109/00016345509158287.
4. Burney RO, Giudice LC: Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* (2012) 98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
5. А.В.Самойлова, А.Г.Гунин, А.Е.Сидоров, Т.Г.Денисова, В.В.Чернышов. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). *Russian Journal of Human Reproduction.* (2020) 26(5): 118-132. doi: 10.17116/repro202026051118
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* (2010) 60(4): 299–300. doi: 10.1007/s13224-010-0046-8.
7. Радзинский В.Е. Гинекология: учебник/ В.Е.Радзинский, А.М.Фукс. - Москва :

ГЭОТАР-Медиа, 2020.

8. Sasson I, Taylor H. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Acad Sci.* (2008)1127:106-15. doi: 10.1196/annals.1434.014.

9. Philippe R Koninckx, Anastasia Ussia, Leila Adamyan Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* (2019) 111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.

10. Paolo Vercellini , Paola Vigano. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* (2014) 10(5):261-75. doi: 10.1038/nrendo.2013.

Научное издание

Коллектив авторов

ISSN 2500-378X

Научный медицинский журнал «Авиценна»
Кемерово 2022