

ISSN 2218–2268

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Российская академия образования  
Южный научный центр Российской академии наук  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
“ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ”  
Южное отделение Российской академии образования  
Учебно-научно-исследовательский институт биомедицинских информационных технологий  
«Южного федерального университета»  
Ассоциация центров биомедицинских информационных технологий вузов России

# ВАЛЕОЛОГИЯ

№ 4

---

2016

2016 № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ВАЛЕОЛОГИЯ



**Учредитель**  
УНИИ валеологии ЮФУ

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору и сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Регистрационное  
свидетельство  
ПИ № 77-1486)

Основан в 1996 году  
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс 79607

Журнал «Валеология»  
с 2004 года включен  
в перечень журналов,  
рекомендуемых ВАК РФ  
для публикации материалов  
диссертационных работ

**Главный редактор**  
кандидат биологических наук  
**Е. К. Айдаркин**

**Зам. главного редактора**  
доктор биологических  
наук, профессор  
**О. Г. Чораян**

**Ответственный секретарь**  
кандидат биологических наук  
**В. В. Хренкова**

**Редакционная группа**  
Л. Н. Иваницкая,  
В. И. Литвиненко,  
Н. Н. Однораленко

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- АЙДАРКИН Евгений Константинович** – главный редактор, к.б.н., профессор, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону  
**АПАНАСЕНКО Геннадий Леонидович** – д.м.н., профессор, Киевская медицинская академия последипломного образования, г. Киев  
**БЕЛЯЕВ Василий Степанович** – академик РАЕН, заслуженный работник физической культуры РФ, д.б.н., профессор, Педагогический институт физической культуры ГОУ МГПУ, г. Москва  
**КАЗИН Эдуард Михайлович** – академик МАНВШ, заслуженный деятель науки РФ, д.б.н., профессор, Кемеровский государственный университет, г. Кемерово  
**КИРОЙ Валерий Николаевич** – член-корреспондент МАНВШ, д.б.н., профессор, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону  
**КОЛБАНОВ Владимир Васильевич** – академик АПСН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург  
**ЛЕБЕДЕВ Юрий Александрович** – д.ф.н., академик РАО, профессор, Нижегородский архитектурно-строительный университет, г. Нижний Новгород

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- ЧОРАЯН Ованес Григорьевич** – председатель редакционного совета, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, д.б.н., профессор, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону  
**АЙДАРКИН Евгений Константинович** – зам. председателя редакционного совета, к.б.н., профессор, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону  
**АНТОНЕНКО Наталья Григорьевна** – секретарь редакционного совета, директор Издательско-полиграфического комплекса КИБИ МЕДИА ЦЕНТРА, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону  
**ЛИЩУК Владимир Александрович** – академик АМТН, академик МАКН, д.б.н., профессор, председатель Проблемных комиссий «Фундаментальные основы индивидуального и общественного здоровья» и «Медицинская и биологическая информатика» РАМН, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, г. Москва  
**МАТИШОВ Геннадий Григорьевич** – академик РАН, д.г.н., профессор, директор Мурманского морского биологического института, председатель Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону  
**СОКОЛОВ Эдуард Михайлович** – академик МАИ, заслуженный деятель науки и техники РФ, д.т.н., профессор, Тульский государственный технический университет, г. Тула  
**ШЛЕНОВ Юрий Викторович** – д.э.н., профессор, Российский государственный университет инновационных технологий и предпринимательства, г. Москва  
**ШКУРАТ Татьяна Павловна** – д.б.н., профессор, директор НИИ биологии, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону

© Южный федеральный университет, 2016.  
© УНИИ биомедицинских информационных технологий ЮФУ, 2016.

- Ответственность за содержание публикаций несут авторы;
- Мнение редакционной коллегии может не совпадать с точкой зрения авторов публикаций;
- Рукописи авторам не возвращаются;
- При перепечатке или воспроизведении иным способом ссылка на журнал «ВАЛЕОЛОГИЯ» обязательна.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>М.А. САЗЫКИНА, И.С. САЗЫКИН, Л.Е. ХМЕЛЕВЦОВА, Е.Ю. СЕЛИВЕРСТОВА, Ш.К. КАРЧАВА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Е.М. КУДЕЕВСКАЯ</b> ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ДОННЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НИЖНЕГО ДОНА МЕТОДАМИ БИОТЕСТИРОВАНИЯ И ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА . . . . .	5
<b>М. А. САЗЫКИНА, И. С. САЗЫКИН, А. В. ГИЛЬДЕБРАНТ</b> ОДОРАНТЫ ЦИАНОБАКТЕРИЙ И ТЕХНОЛОГИИ ИХ УДАЛЕНИЯ . . . . .	13
<b>А.А. ЛЕБЕДЕНКО, Т.П. ШКУРАТ, О.Е. СЕМЕРНИК, Е.В. МАШКИНА, Т.К. ДРЕЙЗИНА</b> ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ . . . . .	20
<b>М.М. КОЛОКОЛЬЦЕВ</b> АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЮНОШЕЙ-СТУДЕНТОВ ПРИБАЙКАЛЬЯ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ДЖ.ТАННЕРА . . . . .	26
<b>Б.М. ВЛАДИМИРСКИЙ, А.А. КОЖИН, А.Э. ТАМБИЕВ</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЭГ ДЛЯ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ . . . . .	31
<b>Б.М. ВЛАДИМИРСКИЙ, А.А. КОЖИН, А.Э. ТАМБИЕВ</b> ТИПОЛОГИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИНАМИКИ ЭЭГ В ПРОЦЕССЕ ЭЭГ- БОС У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ . . . . .	39
<b>М. Р. АРПЕНТЬЕВА</b> ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К БОЛЕЗНЯМ И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ . . . . .	46
<b>Е.Г. ДЕРЕВЯНЧУК, Н.А. ДЕМАКОВА, Т.П. ШКУРАТ</b> ПОЛИМОРФИЗМЫ ЯДЕРНЫХ, МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГЕНОВ И ТИПЫ РНК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА . . . . .	55
<b>Е.К. СЕЛИВАНОВА, О.С. ТАРАСОВА</b> ПРОГРАММИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ . . . . .	60

## CONTENTS

<b>M.A. SAZYKINA, I.S. SAZYKIN, L.E. KHMELEVTSOVA, E.YU. SELIVERSTOVA, SH.K. KARCHAVA, M.V. ZHURAVLEVA, E.M. KUDEEVSKAYA</b>	
ASSESSMENT OF LOWER DON BOTTOM SEDIMENTS POLLUTION WITH THE METHODS OF BIOASSAY AND CHEMICAL ANALYSIS .....	5
<b>M.A. SAZYKINA, I.S. SAZYKIN, A.V. GILDEBRANT</b>	
ODORANTS OF CYANOBACTERIA AND TECHNOLOGIES OF THEIR ELIMINATION .....	13
<b>A.A. LEBEDENKO, T.P. SHKURAT, O.E. SEMERNIK, E.V. MASHKINA, T.K. DREIZINA</b>	
POLYMORPHISM OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN CHILDREN ROSTOV REGION SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA. ....	20
<b>M.M. KOLOKOLTSEV</b>	
ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTIC OF THE YOUTH- STUDENTS OF THE BAIKAL REGION ACCORDING TO THE CLASSIFICATION J.TANNERA .....	26
<b>B.M. VLADIMIRSKY, A.A. KOZHIN, A.E. TAMBIEV</b>	
USING EEG TO OBJECTIFICATION DIAGNOSIS OF ATTENTION DEFICIT DISORDER IN CHILDREN .....	31
<b>B.M. VLADIMIRSKY, A.A. KOZHIN, A.E. TAMBIEV</b>	
THE TYPOLOGY OF THE INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF EEG DYNAMICS IN THE PROCESS OF EEG BIOFEEDBACK IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT DISORDER ...	39
<b>M. R. ARPENTIEVA</b>	
ACTIVE AND PASSIVE PATIENTS RELATIONSHIP TO DISEASE AND REHABILITATION PROBLEMS .....	46
<b>E.G. DEREVYANCHUK, N.A. DEMAKOVA, T.P. SHKURAT</b>	
THE POLYMORPHISMS OF NUCLEAR AND MITOCHONDRIAL GENES AND TYPES OF RNA, ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 .....	55
<b>E.K. SELIVANOVA, O.S. TARASOVA</b>	
THE PROGRAMMING OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DEVELOPMENT BY THYROID HORMONES .....	60

УДК 504.064

## ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ДОННЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НИЖНЕГО ДОНА МЕТОДАМИ БИОТЕСТИРОВАНИЯ И ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

М.А. САЗЫКИНА, И.С. САЗЫКИН, Л.Е. ХМЕЛЕВЦОВА, Е.Ю. СЕЛИВЕРСТОВА,  
Ш.К. КАРЧАВА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Е.М. КУДЕЕВСКАЯ

e-mail: samara@sfedu.ru

Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии имени Д.И. Ивановского

*Представлены результаты тестирования загрязнения донных отложений Нижнего Дона (2011 г.). Методом биолюминесцентного тестирования показано, что донные отложения всех исследованных участков токсичны, среди которых 62,5 % – высокотоксичны. Значительную долю в развитие токсичности донных отложений Нижнего Дона могли внести барий и нефтепродукты, о высоком уровне содержания которых свидетельствуют результаты химического анализа. Наиболее высокий уровень загрязнения нефтепродуктами зарегистрирован на следующих участках Нижнего Дона: 0 км, створ, 500 м ниже г. Азова, устье р. Аксай. Максимальный уровень содержания бария зарегистрирован в донных отложениях следующих участков: 500 м выше устья и устье р. Аксай, устье р. Мокрая Каланча. Токсичность донных отложений этих районов, согласно результатам биотестирования, проводимого нами в течение длительного времени, носит хронический характер.*

Ключевые слова: нефтепродукты, барий, токсичность, генотоксичность, донные отложения, Нижний Дон.

## ASSESSMENT OF LOWER DON BOTTOM SEDIMENTS POLLUTION WITH THE METHODS OF BIOASSAY AND CHEMICAL ANALYSIS

M.A. SAZYKINA, I.S. SAZYKIN, L.E. KHMELEVTSOVA, E.Yu. SELIVERSTOVA,  
Sh.K. KARCHAVA, M.V. ZHURAVLEVA, E.M. KUDEEVSKAYA

Southern Federal University,

Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky

*The article presents the results of testing the contamination of the Lower Don bottom sediments (2011). Bioluminescent method showed that the sediments of all the studied sites are toxic, and 62.5 % of them are highly toxic. A significant proportion of the toxicity development of the Lower Don sediments could be caused by barium and petroleum products, the high concentrations of which are indicated by the results of the chemical analysis. The highest oil pollution levels were recorded in the following areas of the Lower Don: 0 km Don estuary (river station); 500 m downstream Azov, Aksai Creek estuary. Maximum levels of barium were registered in bottom sediments of the following sites: Aksai Creek estuary, 500 m upstream Aksai Creek estuary, Mokraya Kalancha River estuary. Sediment toxicity of these areas, according to the bioassay conducted by our team over a long period of time is chronic.*

**Key words:** oil-products, barium, toxicity, genotoxicity, bottom sediments, Lower Don

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-5-12

### Введение

В условиях многофакторной антропогенной нагрузки широко распространено и представляет серьезную угрозу здоровью человека загрязнение нефтепродуктами [UNEP, 2011]. Нефтепродукты – сложная смесь углеводородов, состоящая из ароматических и длинно- и ко-

роткоцепочечных алифатических углеводородов. Хроническое воздействие летучих органических соединений нефти может отрицательно повлиять на иммунную систему, вызывает нарушения кроветворной системы [Bahadar et al., 2011; Uzma et al., 2008; Smith, 2010; Khalade et al., 2010]. Полициклические ароматические углеводороды вызывают замедленное развитие у потомства [Kim et al., 2013]. Алкилированные ПАУ являются особенно стойкими соединения-

© Сазыкина М.А., Сазыкин И.С., Хмелевцова Л.Е., Селиверстова Е.Ю., Карчава Ш.К., Журавлева М.В., Кудеевская Е.М., 2016.

ми и составляют большинство ПАУ, обнаруженных в нефтепродуктах. Некоторые данные свидетельствуют о том, что алкилированные ПАУ могут быть более токсичными и канцерогенными по сравнению с исходными соединениями ПАУ [Wickliffe et al., 2014].

К высокотоксичным веществам также относятся растворимые в воде соединения бария. Барий – щёлочноземельный металл. Способен к активной концентрации в водных растениях и животных [Gad, 2014]. Основными источниками поступления бария в организм человека являются пища (особенно морепродукты) и питьевая вода. Острое или хроническое воздействие солей бария приводит к ряду расстройств, в том числе к почечной интоксикации, артериальной гипертензии, а также к потере слуха [Oskarsson, 2015]. Вызывает гипокалиемию. Полисульфидные производные бария угнетают клеточное дыхание подобно цианидам. Барий воздействует на сердечно-сосудистую и кроветворную систему. Ионы бария нарушают нормальную кальцификацию скелета, что приводит к повреждению эпифизарных и суставных хрящей [Lanciotti et al., 1990; Люблина, Дворкин, 1983]. Соединения бария обладают гонадотропным и эмбриотоксическим действием. Поступление его в больших количествах в естественных условиях способствует развитию сначала мощной лейкомоидной реакции костного мозга, а затем и возникновению типичного лейкоза. Барий в токсических дозах влияет на мышцы (в особенности на мышцы сердца). Это может быть связано с тем, что барий является физиологическим антагонистом калия и способен вытеснять его. В результате дефицит калия вызывает мышечную слабость [Oskarsson, 2015]. Согласно эпидемиологическим исследованиям в местностях с высоким содержанием бария в воде (2–10 мг/л) повышена смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [Lanciotti et al., 1990].

Для проведения исследований загрязнения нефтепродуктами и барием нами было выбрано нижнее течение реки Дон. Дон – одна из основных крупных рек Европейской части России. Это значительный по масштабам и хозяйственной важности водный объект в Ростовской области. Является основным источником питьевой воды для населения Ростовской области, одним из крупных судоходных каналов юга России.

Целью данной работы было изучить уровень загрязнения нефтепродуктами и барием донных отложений Нижнего Дона. В техногенных донных отложениях концентрируется основная масса загрязняющих веществ, которые могут частично инактивироваться, а также способны образовать новые соединения, зачастую более токсичные, чем исходные [Белявский и др., 2002]. Так как аккумуляция загрязнения происходит в течение довольно продолжительного времени, донные отложения, как следствие, являются индикатором экологического состояния водосбора и показателем уровня загрязненности водных ресурсов [Линник, 2006]. Результаты исследования речных донных отложений позволяют установить наиболее неблагоприятные в экологическом отношении водные экосистемы и, в конечном счете, скорректировать состав и объем мониторинга речного бассейна, выявить и нейтрализовать источники загрязнения.

## Материалы и методы

### *Образцы донных отложений*

В качестве материала для исследования служили образцы донных отложений Нижнего Дона.

Образцы донных отложений отбирали в нижнем течении р. Дон осенью в 2011 г. на 16 участках – от 500 м выше устья р. Северский Донец до 0 км (створ). Объем проб составлял 1 кг. Отбор проб проводился с помощью дночерпателя Петерсена. Для анализа отбирался верхний двухсантиметровый слой донных отложений. Образцы донных отложений высушивали на воздухе в темноте. После удаления камней и растительных остатков их просеивали через сито размером 200 меш (<0,076 мм). После этого они герметично упаковывались и хранились до проведения анализа при температуре –20 °С. Подробная информация об участках отбора проб приведена в таблице.

### *Бактериальные штаммы и условия их культивирования*

Для определения интегральной токсичности использовался штамм *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 [Сазыкин, 2014]. Бактериальный штамм культивировали в среде Луриа–Бертани (LB) [Maniatis et al., 1982] с добавлением 35 % NaCl.

## Описание участков отбора проб

№	Название участка отбора проб	Место нахождения	
		широта	долгота
1	0 км, створ	47°5'49.47"N	39°18'4.01"E
2	500 м ниже г. Азова	47°7'30.41"N	39°23'35.48"E
3	500 м ниже канализации г. Ростова-на-Дону	47°10'43.62"N	39°37'31.34"E
4	500 м ниже устья р. Темерник	47°12'27.6"N	39°41'49.84"E
5	500 м ниже устья р. Аксай	47°15'3.25"N	39°52'27.44"E
6	Устье р. Аксай	47°15'12.29"N	39°52'46.6"E
7	500 м выше устья р. Аксай	47°15'2.83"N	39°53'0.81"E
8	500 м ниже устья р. Маныч	47°14'41.09"N	40°15'1.68"E
9	Устье р. Маныч	47°14'55.94"N	40°15'11.44"E
10	500 м выше устья р. Маныч	47°15'11.83"N	40°15'10.16"E
11	500 м ниже устья р. Сал	47°31'25.5"N	40°43'49.29"E
12	Устье р. Сал	47°31'10.19"N	40°43'50.22"E
13	500 м выше устья р. Сал	47°31'7.15"N	40°44'9.97"E
14	Устье р. Мокрая Каланча	47°8'25.02"N	39°14'51.89"E
15	Устье р. Большая Кутерьма	47°11'4.03"N	39°13'8.92"E
16	Район ст. Багаевская	47°19'36.63"N	40°21'49.51"E

Культура выращивалась до ранней экспоненциальной фазы при 37 °С. Затем клетки немедленно использовались для определения токсичности образцов.

*Определение индекса токсичности*

Критерием токсического действия служило изменение интенсивности биolumинесценции тест-объекта в исследуемой пробе по сравнению с таковой для пробы с раствором, не содержащим токсических веществ. Острое токсическое действие исследуемого токсиканта на бактерии определяли по ингибированию их биolumинесценции за 30-минутный период экспозиции. Количественная оценка параметра тест-реакции выражалась в виде безразмерной величины – индекса токсичности «Т», рассчитываемого по формуле  $T = 100 (I_k - I_0) / I_k$ , где  $I_0$  и  $I_k$ , соответственно, интенсивность свечения бактерий в опытной и контрольной пробах при фиксированном времени экспозиции исследуемого раствора с тест-объектом.

Методика допускает три пороговых уровня индекса токсичности:

– Допустимая степень токсичности: индекс токсичности меньше 20.

– Образец токсичен: индекс токсичности равен или больше 20 и меньше 50.

– Образец сильно токсичен: индекс токсичности равен или более 50.

*Определение нефтепродуктов*

Определение нефтепродуктов в донных отложениях осуществляли согласно ФР.1.31.2005.01512. Метод основан на экстракции нефтепродуктов из донных отложений последовательно ацетоном и хлороформом, центрировании экстракта, хроматографическом разделении на отдельные нефтяные компоненты (углеводороды и смолистые вещества) в тонком слое оксида алюминия. Определение количества углеводородов проводили комбинированным спектрофотометрическим методом, основанным на измерении поглощения элюатов углеводородов одновременно в инфракрасной и ультрафиолетовой областях спектра. Определение смолистых веществ проводили методом люминесцентной спектроскопии.

*Определение бария*

Барий в донных отложениях определяли согласно ФР.1.31.2006.02634. Метод основан на выделении и регистрации вторичного флуоресцентного излучения, возникающего в образце под действием источника излучения.

**Результаты и обсуждение**

Анализ интегральной токсичности донных отложений Нижнего Дона с использованием биolumинесцентного штамма *V. aquamarinus* ВКПМ В-11245 (рис. 1) показал, что все исследуемые

дованные пробы токсичны. Шесть проб (37,5 %) были токсичны, остальные 10 экстрактов донных отложений (62,5 %) – сильно токсичны.

Наиболее токсичными оказались донные отложения, отобранные в районе 0 км, створ (индекс токсичности составил 96,2). Сильную токсичность донных отложений в этом районе мож-

но объяснить тем фактом, что здесь собираются и концентрируются токсиканты со всего русла р. Дон.

Максимальный уровень токсичности также зарегистрирован в донных отложениях, отобранных 500 м выше устья р. Сал ( $T=93,7$ ), и в районе ст. Багаевской ( $T=85,6$ ).

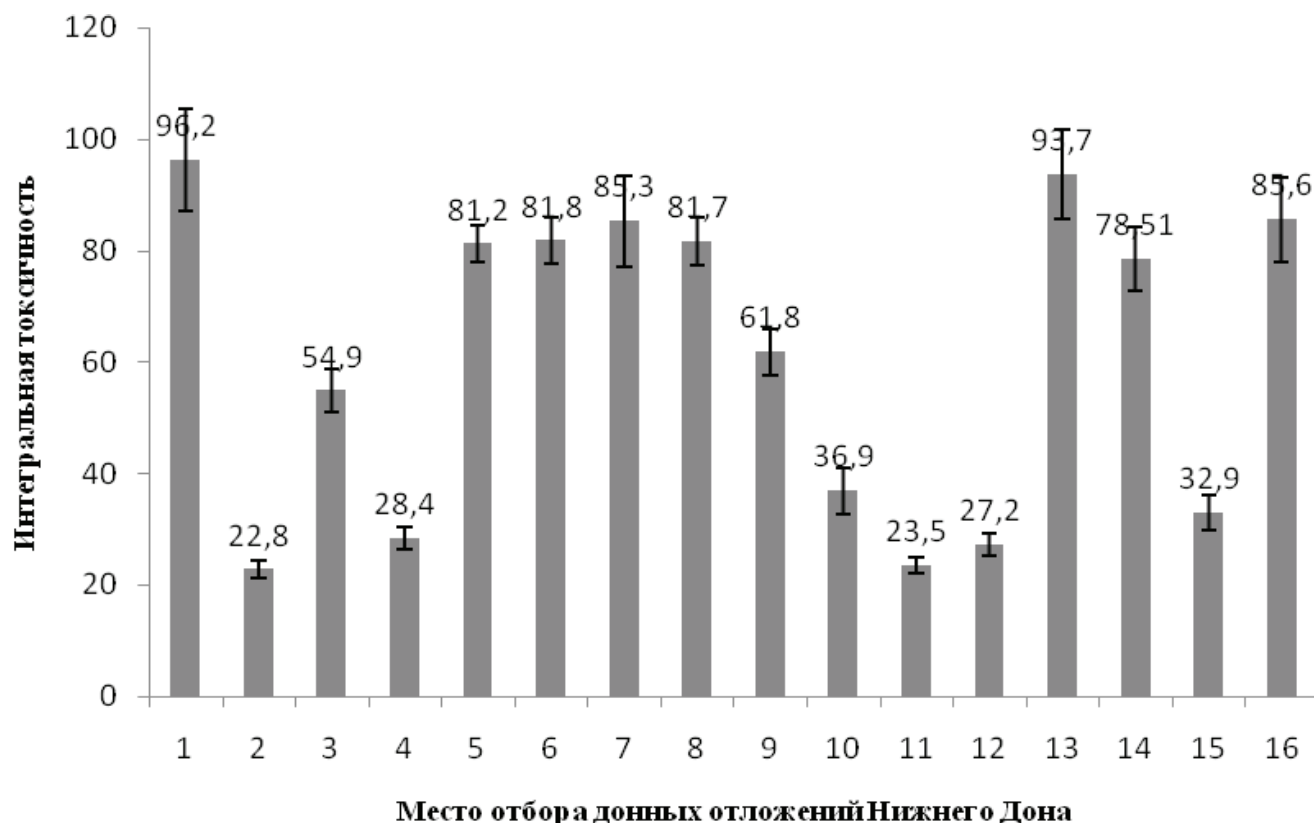


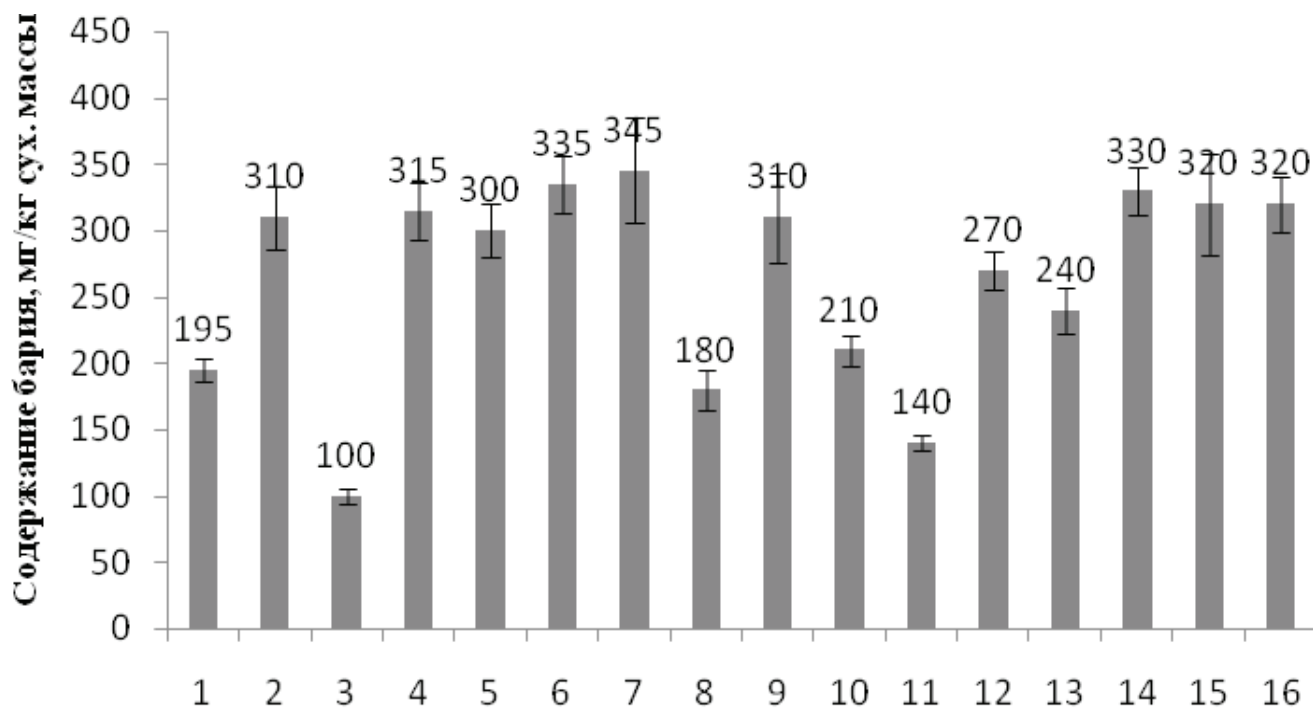
Рис. 1. Интегральная токсичность донных отложений Нижнего Дона (осень 2011 г.) (биосенсор *V. aquamarinus*): 1 – 0 км, створ, створ; 2 – 500 м ниже Азова; 3 – 500 м ниже канализации г. Ростова-на-Дону; 4 – 500 м ниже устья р. Темерник; 5 – 500 м ниже устья р. Аксай; 6 – устье р. Аксай; 7 – 500 м выше устья р. Аксай; 8 – 500 м ниже устья р. Маныч; 9 – устье р. Маныч; 10 – 500 м выше устья р. Маныч; 11 – 500 м ниже устья р. Сал; 12 – устье р. Сал; 13 – 500 м выше устья р. Сал; 14 – устье р. Мокрая Каланча; 15 – устье р. Большая Кутерьма; 16 – район ст. Багаевская

Следует отметить, что в целом полученные результаты тестирования интегральной токсичности донных отложений свидетельствуют о высоком уровне загрязнения, которое в последние годы хронически регистрируется с помощью химического анализа в воде и донных отложениях Нижнего Дона. Основные загрязнители – это, как правило, нитритный и аммонийный азот, соединения меди и железа, фенолы [Государственный доклад, 2015]. К критическому показателю загрязненности относится, в частности, содержание нефтепродуктов.

Методами химического анализа донных отложений Нижнего Дона в 2011 г. нами было исследовано содержание бифенилов, ПАУ, тяжелых металлов (данные не приводятся), нефтепродуктов. Среди вышеперечисленных загрязнителей высокий уровень содержания был обнаружен для нефтепродуктов и бария.

Значение ПДК по бария в воде, установленное Российскими санитарными нормами, составляет 0,74 мг/л [Нормативы..., 2010]. Как видно из данных, представленных на рис. 2, содержание бария в донных отложениях р. Дон в 2011 г. варьировало от 100 до 345 мг/л.





### Место отбора донных отложений Нижнего Дона

Рис. 2. Концентрации бария (мг/кг сухой массы) в донных отложениях Нижнего Дона (осень 2011 г.): 1 – 0 км, створ, створ; 2 – 500 м ниже Азова; 3 – 500 м ниже канализации г. Ростова-на-Дону; 4 – 500 м ниже устья р. Темерник; 5 – 500 м ниже устья р. Аксай; 6 – устье р. Аксай; 7 – 500 м выше устья р. Аксай; 8 – 500 м ниже устья р. Маныч; 9 – устье р. Маныч; 10 – 500 м выше устья р. Маныч; 11 – 500 м ниже устья р. Сал; 12 – устье р. Сал; 13 – 500 м выше устья р. Сал; 14 – устье р. Мокрая Каланча; 15 – устье р. Большая Кутерьма; 16 – район ст. Багаевская

Если даже действовать в соответствии с негласным правилом для проектных работ и получить ПДК для донных отложений, умножив ПДК по воде на 10, – в результате получится 7,4 мг/л. Значения, полученные для донных отложений всех 16 исследованных районов р. Дон, будут превышать эту цифру в 14–47 раз. Максимальное количество бария зафиксировано в донных отложениях, отобранных 500 м выше устья р. Аксай (345 мг/кг), в устье р. Аксай (335 мг/кг), в устье р. Мокрая Каланча (330 г/кг).

Высокое содержание данного элемента в донных отложениях Нижнего Дона можно объяснить разными причинами. Антропогенные источники поступления в окружающую среду – сточные воды химико-фармацевтического, нефтехимического, металлургического, лакокрасочного, мыловаренного, полиграфического, резинотехнического, стекольного, керамического производств, красителей и пестицидов. Определенный вклад в содержание бария в донных отложениях Нижнего Дона вносят и выбросы Новочеркасской ГРЭС, так как в золе содержатся примеси многих металлов.

Также в отложения барий поступает с пестицидами и удобрениями [Бова и др., 2005]. Между реками Дон и Аксай находится пойма, которая является районом сельского хозяйства и земледелия по разведению бахчевых культур и овощеводства. В результате сельскохозяйственной деятельности происходит смыл удобрений и пестицидов, содержащих соли бария, в р. Аксай. Возможно, что высокое содержание бария – это комплексный результат всех вышеперечисленных обстоятельств. Однако для воды основной путь загрязнения барием – естественный, из природных источников. Как правило, содержание бария в подземных водах невелико. Однако в районах, где залегают содержащие барий минералы, его концентрация в воде может составлять от единиц до нескольких десятков миллиграммов на литр.

ПДК нефти для донных отложений также не существует. ПДК для воды водных объектов рыбохозяйственного значения [Нормативы, 2010] составляет 0,05 мг/дм<sup>3</sup>. Существует ряд региональных нормативов по оценке загрязненности донных отложений. Так, в региональном

нормативе по оценке загрязненности донных отложений в водных объектах Санкт-Петербурга [Нормы и критерии..., 1996] установлены нормы качества донных отложений для различных уровней загрязнения. Оценка загрязненности нестандартных донных отложений, например, предполагает 2 уровня загрязнения – целевой уровень (не загрязненный) – 150 мг/кг сухого веса и уровень вмешательства (опасно загрязненные отложения), мг/кг сухого веса – 15000. В региональном нормативе на территории Ханты-Мансийского автономного округа [Предельно допустимый..., 2004] предельно допустимый уровень содержания нефти и не-

фтепродуктов принимается равным концентрации 20 мг/кг из расчета массовой доли нефтяных углеводородов в пробах донных отложений водных объектов.

По результатам проведенных исследований (рис. 3) видно, что в донных отложениях Нижнего Дона в 2011 г. количество нефтепродуктов, равное 20 мг/кг, было минимальным (500 м выше и 500 м ниже устья р. Маныч). Максимальное количество – 3,11 г/кг – было зарегистрировано в устье р. Аксай, 2,5 г/кг – в районе 500 м ниже г. Азов; 2,11 г/кг – устье р. Большая Кутерьма; 2,09 г/кг – 0 км, створ.

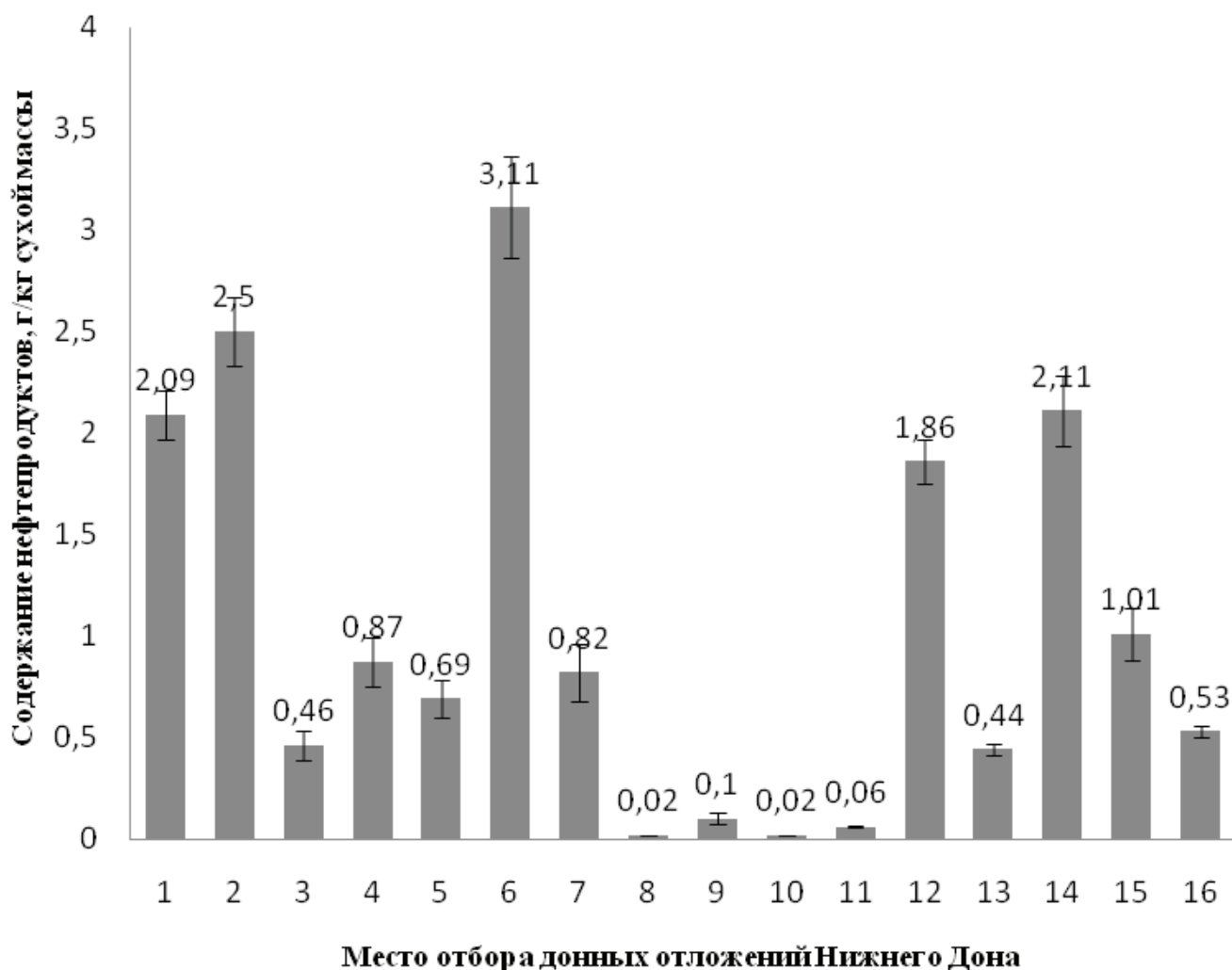


Рис. 3. Концентрации нефтепродуктов (г/кг сухой массы) в донных отложениях Нижнего Дона (осень 2011 г.): 1 – 0 км, створ; 2 – 500 м ниже Азова; 3 – 500 м ниже канализации г. Ростова-на-Дону; 4 – 500 м ниже устья р. Темерник; 5 – 500 м ниже устья р. Аксай; 6 – устье р. Аксай; 7 – 500 м выше устья р. Аксай; 8 – 500 м ниже устья р. Маныч; 9 – устье р. Маныч; 10 – 500 м выше устья р. Маныч; 11 – 500 м ниже устья р. Сал; 12 – устье р. Сал; 13 – 500 м выше устья р. Сал; 14 – устье р. Мокрая Каланча; 15 – устье р. Большая Кутерьма; 16 – район ст. Багаевская

Такой уровень нефтяного загрязнения – угроза экологическому благополучию экосистемы Нижнего Дона. Как известно из данных литературы, ввиду присутствия фракций нефти развивается генотоксичность [Marvin et al., 1994; Marvin et al., 1995; Marvin et al., 2000]. Для исследованных нами участков Нижнего Дона характерен хронический характер загрязнения генотоксическими веществами [Сазыкина и соавт., 2015; 2016]. Как показал корреляционный анализ данных генетико-токсикологического анализа на основе биолюминесцентных сенсоров, с помощью биолюминесцентных сенсоров и показателей химического анализа, полученных в 2011 г., источниками генотоксичности донных отложений Нижнего Дона служат нефтепродукты и отдельные ПАУ [Sazykin et al., 2015].

### Выводы

Таким образом, донные отложения всех исследованных в 2011 г. участков Нижнего Дона токсичны, среди них на долю высокотоксичных приходится 62,5 %. По всей видимости, большой вклад в развитие токсичности донных отложений Нижнего Дона в 2011 г. внесли барий и нефтепродукты – с помощью химического анализа был зарегистрирован высокий уровень их содержания. Значительное количество нефтепродуктов зарегистрировано на следующих участках Нижнего Дона: устье р. Аксай (3,11 г/кг), 500 м ниже г. Азова (2,5 г/кг), 2,11 г/кг – устье р. Большая Кутерьма, 0 км, створ (2,09 г/кг). Максимальный уровень содержания бария зарегистрирован в донных отложениях, отобранных 500 м выше устья р. Аксай (345 мг/кг), устья р. Аксай (335 мг/кг), устья р. Мокрая Каланча (330 мг/кг). Токсичность донных отложений этих районов, согласно результатам биотестирования, проводимого нами в течение длительного периода времени, носит хронический характер.

### Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке Южного федерального университета, грант № 213–01/2015–05ВГ(2В), 213.01–07–2014/12ПЧВГ, гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-

9072.2016.11), с использованием оборудования ЦКП «Биотехнологии, биомедицина и экологический мониторинг».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Литература

Белявский ГО, Бутченко ЛИ, Навроцкий ВМ. Основы экологии: теория и практика. Киев: Либра, 2002.

Бова АА, Горохов СС. Военная токсикология и токсикология экстремальных ситуаций. Минск: Белорусский гос. мед. ун-т, 2005.

Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2014 г.». 2015; 473.

Линник ПН. Влияние различных факторов на десорбцию металлов из донных отложений в условиях экспериментального моделирования. Гидробиологический журн. 2006;42(3):97–113.

Люблина ЕИ, Дворкин ЭА. Гигиеническая токсикология металлов. Москва, 1983.

Нормативы качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативы предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения. Утв. Приказом Росрыболовства от 18.01.2010. № 20.

Нормы и критерии оценки загрязненности донных отложений в водных объектах Санкт-Петербурга: региональный норматив. Утверждено 17.06.1996.

Пат. 2 534 819. Российская Федерация. МПК С12N1/20, С12R1/63, С12Q1/02. Штамм *Vibrio aquamarinus*, способ определения токсичности проб с его помощью и тест-культура для определения токсичности проб / Сазыкин ИС., Сазыкина МА., Кудевская ЕМ., Сазыкина МИ., заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет». 2012148361/10, заявл. 13.11.2012; опубл. 10.12.2014. Бюл. № 34.

Предельно допустимый уровень (ПДУ) содержания нефти и нефтепродуктов в донных отложениях поверхностных водных объектов на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры: Региональный норматив. Ханты-Мансийск. Постановление от 10.11.2004. № 441-п.

Сазыкина МА, Сазыкин ИС, Хаммами МИ, Кудевская ЕМ, Селиверстова ЕЮ. Биосенсорный анализ антропогенного загрязнения донных отложений Нижнего Дона. Вестн. биотехнологии и физико-

- химической биологии им. ЮА. Овчинникова. 2016;12(1):5–11.
- Сазыкина МА, Сазыкин ИС, Хаммами МИ, Журавлева МВ, Карчава ШК. Исследование динамики генотоксичности донных отложений Нижнего Дона с использованием биолюминесцентных сенсоров. Валеология. 2015;3:47–51.
- ФР.1.31.2005.01512 МВИ массовой доли нефтепродуктов в пробах почв и донных отложений пресноводных и морских водоёмов.
- ФР.1.31.2006.02634 «МВИ массовых долей алюминия, бария, ванадия, железа, кобальта, магния, марганца, меди, мышьяка, никеля, свинца, стронция, титана, хрома, цинка и серы общей в пробах донных отложений и почв методом рентгенфлуоресцентного анализа».
- Bahadar H, Mostafalou S, Abdollahi M. Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern. *Toxicol Appl Pharm.* 2014;276(2):83–94.
- Environmental Assessment of Ogoniland: postconflict. [unep.ch/publications/OEA/UNEP\\_OEA.pdf](http://unep.ch/publications/OEA/UNEP_OEA.pdf). Retrieved 15 march 2013.
- Gad SC. Barium. Reference Module in Biomedical Sciences. *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, editor: Wexler P. Academic Press. 2014.
- Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, Jaakkola JJ. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health.* 2010;9:31–39.
- Lanciotti E, Pancani P, Riva S, Sacco C. Environmental spread of barium: health effects and and hygienic relevance of contamination of drinking water. *Ann Ig.* 1990;2(5):321–334.
- Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory. New York, 1982. 545 p.
- Marvin CH, Lundgrian JA, McCarry BE, Bryant DW. Determination and genotoxicity of high molecular mass polycyclic aromatic hydrocarbons isolated from coal-tar-contaminated sediment. *Environ. Toxicol. Chem.* 1995;14(12):2059–2066.
- Marvin CH, McCarry BE, Bryant DW. Determination and genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons isolated from *Dreissina polymorpha* (zebra mussels) sampled from Hamilton Harbor. *J. Great Lakes Res.* 1994;20:523–530.
- Marvin CH, McCarry BE, Villela J, Allan LM, Bryant DW. Chemical and biological profiles of sediments as indicators of sources of contamination in Hamilton Harbour. Part. II: bioassay-directed fractionation using the Ames Salmonella microsome assay. *Chemosphere.* 2000;41(7):989–999.
- Oskarsson A. Barium. *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)*, editors: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Amsterdam, Boston: Academic Press. 2015.
- Sazykin IS, Sazykina MA, Khammami MI, Khmelevtsova LE, Kostina NV, Trubnik RG. Distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in surface sediments of lower reaches of the Don River (Russia) and their ecotoxicologic assessment by bacterial lux-biosensors. *Environmental Monitoring and Assessment.* 2015;187(5):4406.
- Smith MT. Advances in understanding benzene health effects and susceptibility. *Annu Rev Publ Health.* 2010;31:133–148.
- Uzma N, Salar BM, Kumar BS, Aziz N, David MA, Reddy VD. Impact of organic solvents and environmental pollutants on the physiological function in petrol filling workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2008;5(3):139–146.
- Wickliffe J, Overton E, Frickel S, Howard J, Wilson M, Simon B Echsner S, Nguyen D, Gauthe D, Blake D, Miller C, Elferink C, Ansari S, Fernando H, Trapido E, Kane A. Evaluation of polycyclic aromatic hydrocarbons using analytical methods, toxicology, and risk assessment research: seafood safety after a petroleum spill as an example. *Environ Health Perspect.* 2014;122(1):6–9.

УДК 579.26, 579.68

## ОДОРАНТЫ ЦИАНОБАКТЕРИЙ И ТЕХНОЛОГИИ ИХ УДАЛЕНИЯ

М. А. САЗЫКИНА, И. С. САЗЫКИН, А. В. ГИЛЬДЕБРАНТ

e-mail: samara@sfedu.ru

Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии имени Д.И. Ивановского

*В статье на основе анализа литературных данных показано, что одоранты геосмин и 2-метил-изоборнеол появляются в поверхностных водах преимущественно в результате метаболизма и биodeградации некоторых видов цианобактерий. Рассмотрены основные инструменты, которые позволяют прогнозировать появление вкуса и запаха на основе оценки определенных параметров качества воды и окружающей среды. Проанализированы основные технологии удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола: адсорбция гранулированным/ порошкообразным активированным углем, окислительные процессы и биологическая обработка. Показана необходимость использования интеграции различных технологий с целью повышения степени удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола из воды.*

Ключевые слова: цианобактерии, одоранты, токсичность, геосмин, 2-метил-изоборнеол.

## ODORANTS OF CYANOBACTERIA AND TECHNOLOGIES OF THEIR ELIMINATION

M.A. SAZYKINA, I.S. SAZYKIN, A.V. GILDEBRANT

Southern Federal University,  
Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky

*As it is shown in the article based on the literature analysis, odorants geosmin and 2-methyl-isoborneol appear in surface waters predominantly as the result of metabolism and biodegradation of some species of cyanobacteria. The main tools that allow to predict the appearance of taste and smell based on the evaluation of certain parameters of water and the environment quality are considered in the article. The main technologies of removing geosmin and 2-methyl-isoborneol are analyzed: adsorption with granular / powdered activated charcoal, oxidative processes and biological treatment. The necessity of different technologies integration to improve the degree of geosmin and 2-methyl-isoborneol removal from water is shown.*

**Key words:** cyanobacteria, odorants, toxicity, geosmin, 2-methyl-isoborneol.

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-13-19

### Одоранты цианобактерий

В настоящее время предприятия водоснабжения, даже в большинстве промышленно развитых стран, сталкиваются с необходимостью внедрения инновационных и экономически эффективных технологий для водоподготовки и очистки воды в связи с присутствием в питьевой воде соединений, которые придают ей посторонние привкус и «гнилостно-землистый» запах.

Большинство соединений, принадлежащих к основным группам таких одорантов – геосмин, 2-метил-изоборнеол, бензотиазолы, меркаптаны и сульфиды, а также прочие ароматические со-

единения [Antonopoulou et al., 2014]. Геосмин (транс-1,10-диметил-транс-9-decalol,  $C_{12}H_{22}O$ ) и 2-метил-изоборнеол ( $C_{11}H_{20}O$ ) – два третичных нетоксичных полуволетучих спирта, являются наиболее распространенными и проблемными соединениями в ряду одорантов. Они являются основным источником привкуса и «землисто-болотистого» запаха питьевой воды, получаемой из поверхностных вод [Juttner, Watson, 2007; Pirbazari et al., 1993].

Геосмин и 2-метил-изоборнеол появляются в поверхностных водах в основном в результате метаболизма и биodeградации некоторых видов цианобактерий (сине-зеленых водорослей) [Watson, 2004; Watson et al., 2003, 2008]. Циано-

бактерии широко распространены в водных экосистемах. Негативные последствия их цветения хорошо известны [Merel et al., 2013; Callejón et al., 2016; Watson et al., 2016; Monteagudo et al., 2016].

Цианобактерии представлены различными видами: скапливающимися на поверхности воды; планктонными, обитающими в толще воды; придонными, прикрепленными к каким-либо субстратам; прикрепленными к другим сине-зеленым бактериям, водорослям или макрофитам [Watson et al., 2016; Monteagudo et al., 2016]. В водной среде большинство видов цианобактерий встречаются в низких концентрациях. В благоприятных условиях цианобактерии могут быстро размножаться, образуя планктонные или бентосные формы водорослей.

Клетки водорослей секретируют или запасают геосмин и 2-метил-изоборнеол в зависимости от фазы роста, а также от факторов окружающей среды. Большая часть одорантов высвобождается в процессе гибели и биодеградации клеток. Исследования также показали, что наличие геосмина и 2-метил-изоборнеола в поверхностных водах может быть связано с присутствием определенного вида нитчатых бактерий или актиномицетов [Zaitlin, Watson, 2006].

В настоящее время нормативов для этих двух соединений не существует, так как они не оказывают на здоровье каких-либо эффектов [Dionigi et al., 1993]. Тем не менее, наличие привкуса и запаха питьевой воды может привести к снижению потребительского доверия, так как для среднего потребителя вкус и запах является единственным способом определения безопасности водопроводной воды.

В связи с вышесказанным контроль и удаление геосмина и 2-метил-изоборнеола стали приоритетной задачей предприятий водной индустрии. Однако удаление большинства одорантов из питьевой воды является сложной задачей, так как порог их концентраций, обеспечивающих запах, крайне низкий и лежит, как правило, в диапазоне концентраций, измеряемых нанogramмами в литре [Srinivasan, Sorial, 2011]. Для геосмина и 2-метил-изоборнеола пороговая концентрация запаха варьирует в диапазоне от 4 до 20 нг/л [Pirbazari et al., 1993; Lloyd et al., 1998]. Кроме чрезвычайно низкой пороговой концентрации, следует отметить устойчивость этих со-

единений при прохождении обычных процессов очистки воды, таких как коагуляция, осаждение, фильтрование и хлорирование [Bruce et al., 2002].

Другим фактором, препятствующим удалению геосмина и 2-метил-изоборнеола из воды, является наличие природного органического вещества – сложной смеси органических соединений, образующихся в результате распада растений и животных, которые неизменно присутствуют во всех источниках воды [Pirbazari et al., 1993]. «Вспышки» вкуса и запаха более заметны при переизбытке питательных веществ в условиях эвтрофикации водных объектов за счет сельского хозяйства и урбанизации, а также при более высоких температурах. Эти условия приводят к цветению отдельных видов цианобактерий в поверхностных водах, что, в свою очередь, вызывает значительное образование геосмина и 2-метил-изоборнеола [Watson et al., 2008].

#### **Использование инструментов, которые дают возможность прогнозировать появление вкуса и запаха в воде**

Для принятия эффективных мер по обработке воды необходимо использование инструментов, которые позволяют прогнозировать появление вкуса и запаха на основе оценки определенных параметров качества воды и окружающей среды.

На развитие таких инструментов были направлены усилия ряда исследователей [Downing et al., 2001; Smith et al., 2002; Watson et al., 2007; Dzialowski et al., 2009]. В работах Smith с соавт. [2002] и Downing с соавт. [2001] показано, что трофическое состояние водохранилищ, особенно определение уровня хлорофилла *a*, – хороший показатель вкуса и запаха, возникающих в результате присутствия одорантов. Исследователи обнаружили, что концентрации цианобактерий и геосмина и 2-метил-изоборнеола прямо пропорциональны концентрации хлорофилла *a* в воде. В некоторых странах государственные регулирующие органы в качестве критерия установили количество хлорофилла для того, чтобы сохранять качество воды в водоемах путем предотвращения образования соединений, придающих вкус и запах воде [Srinivasan, Sorial, 2011]. В России в соответствии с ГОСТ 2761–84 в ка-

честве такого показателя используется концентрация микроводорослей (клеток/см<sup>3</sup>).

Эффективное получение данных о биомассе планктонных цианобактерий позволяет использование флуориметрических зондов. Дистанционное зондирование дает возможность осуществлять пространственную детекцию распределения планктонных цианобактерий в озерах. Что касается донных цианобактерий, – для быстрого получения информации по их содержанию в реках или озерах могут быть полезны инструменты, основанные на применении воздушных датчиков. Кроме того, донные формы цианобактерий часто имеют отличительные окраски, и это дает возможность оценивать зону распространения биопленок с использованием бортовых систем, оснащенных датчиками или камерами [Quiblier et al., 2013].

Температура и эвтрофикация оказывают значительное влияние на синтез и высвобождение геосмина и 2-метил-изоборнеола, но при этом они не являются единственными факторами, способствующими вспышкам запаха воды. Dzialowski с соавторами [2009] было показано, что трофическое состояние водных резервуаров само по себе не может быть использовано для прогнозирования вкуса и запаха воды. Исследователи получили обратные результаты – резервуар с самым низким содержанием питательных веществ и невысоким уровнем хлорофилла имел высокую концентрацию геосмина. Аналогичную тенденцию наблюдали Watson и др. [2007] – значительные пики геосмина в озере Онтарио были достигнуты в течение 8-летнего периода без каких-либо изменений в уровне содержания питательных веществ или хлорофилла. Интересно, что наблюдались повышенные уровни геосмина в некоторых водоемах даже в зимние месяцы.

Согласно данным, полученным Dzialowski с соавт. [2009], ограничение содержания неорганического фосфора и местные экологические факторы наиболее важны для эффективного прогнозирования концентраций геосмина. В работе Watson и др. [2007] показано, что вспышки вкуса и запаха в воде могут быть связаны с серией физических, химических и биологических механизмов, возникающих вследствие ряда пространственных и временных событий.

Чтобы понять, какие параметры задействованы в регуляции образования одорантов, необходимо проведение тщательных полевых исследований и большего числа лабораторных экспериментов. Количественные молекулярные методы, такие как количественная ПЦР, следует использовать для определения композиции сообществ цианобактерий, т.е. количества образующих и необразующих одоранты клеток в образце [Neilan et al., 2013]. Сбор этих данных из множества проб окружающей среды позволит понять, существуют ли конкретные переменные – например, температура, наличие кислорода, которые становятся причиной появления штаммов, продуцирующих геосмин и 2-метил-изоборнеол независимо от конкуренции друг с другом.

Полученная информация может помочь, в конечном счете, прогнозировать периоды самого высокого риска для здоровья человека и животных.

#### **Основные технологии удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола: адсорбция гранулированным/порошкообразным активированным углем, окислительные процессы и биологическая обработка**

Как уже было отмечено выше, геосмин и 2-метил-изоборнеол чрезвычайно устойчивы к удалению с помощью обычных процессов водоподготовки, таких как коагуляции, седиментация и фильтрация. Так, например, Bruce с коллегами (2002) для удаления вкуса и запаха этих соединений использовали метод коагуляции. Было обнаружено, что коагуляция с помощью алюмокалиевых квасцов не может быть оптимизирована для удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола, даже при использовании различных дозировок квасцов и широкого диапазона pH.

Исследования показали, что использование адсорбции с помощью порошкообразного активированного угля, окислительных процессов и биологической обработки наиболее эффективны для удаления этих одорантов [Ferguson et al., 1990; Glaze et al., 1990; Bruce et al., 2002]. Хотя эти технологии являются эффективными и многообещающими, предстоит сделать еще многое для их оптимизации, чтобы они могли быть использованы с минимальным влиянием на общее

функционирование и эффективность системы очистки.

*Адсорбция гранулированным/порошкообразным активированным углем.* Гранулированный активированный уголь и порошкообразный активированный уголь широко используются на водоочистных сооружениях в основном для удаления органических загрязнителей, поэтому логично использовать эту уже существующую технологию для удаления привкуса и запаха воды. Водоочистные станции в Канаде, например, неизменно используют фильтрующие слои из гранулированного активированного угля для удаления одорирующих веществ.

Но наиболее часто для очистки воды от одорантов используется технология адсорбции порошкообразным активированным углем. Тем не менее, его эффективность для удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола меньше по сравнению с удалением некоторых других загрязнителей. Также показано, что противоточное использование окислителей, таких как хлориды или хлорамин, оказывает отрицательное воздействие на адсорбцию геосмина и 2-метил-изоборнеола порошкообразным активированным углем [Nerenberg et al., 2000].

Применение порошкообразного активированного угля определяется конструкцией и технологией работы очистных сооружений [Srinivasan, Sorial, 2011]. До начала его применения важно понять адсорбционные характеристики угля в присутствии природных органических веществ, а в процессе его использования необходим частый мониторинг уровней поступления геосмина и 2-метил-изоборнеола. В случаях, когда оба вещества присутствуют в примерно одинаковых диапазонах концентрации, дозировки могут быть основаны на концентрации 2-метил-изоборнеола, так как его, как правило, более сложно удалять. Оптимизация дозировки порошкообразного активированного угля является важным моментом, поскольку передозировка может привести к избыточной продукции ила, уменьшается производительность фильтра и растут операционные расходы [Srinivasan, Sorial, 2011].

И хотя адсорбция гранулированным активированным углем или порошкообразным активированным углем считается одной из лучших доступных технологий для удаления органиче-

ских загрязнений из воды, но и она не позволяет добиться желаемых результатов [Pirbazari et al., 1993; Cook et al., 2001; Ho and Newcombe, 2002; Ng et al., 2002; Jung et al., 2004].

*Окислительные процессы.* Использование окислителей, таких как  $Cl_2$ ,  $ClO_2$  и  $KMnO_4$ , также было не очень эффективным для удаления одорирующих веществ [Lalezary et al., 1986; Glaze et al., 1990]. В пилотных экспериментальных исследованиях с использованием различных окислителей было показано, что эффективность удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола с  $Cl_2$  и  $ClO_2$  была очень низкой [Jung et al., 2004]. Для  $KMnO_4$ , даже в более высоких дозах, также была показана низкая эффективность удаления одорантов, а остатки хлора в некоторых случаях усиливали землистый запах, а не удаляли его.

Тем не менее, такие окислительные технологии, как озонирование, УФ и  $H_2O_2$ , УФ-фотолиз, фентон-окисление, сонолиз были признаны эффективными в деструкции геосмина и 2-метил-изоборнеола [Srinivasan, Sorial, 2011]. Так, Col-livignarelli и Sorlini [2004] исследовали удаление одорантов с помощью озона и УФ. Объектом исследования служила сырая речная вода. Геосмин и 2-метил-изоборнеол оказались стойкими к воздействию озоном и показали низкую (около 50 %) скорость удаления. Однако использование озона с последующим воздействием ультрафиолетового облучения позволило добиться их удаления, близкого к 90 %. Молекулярный озон слабо реагировал с этими двумя соединениями – требовалось УФ-излучение для разложения молекулы озона и генерации гидроксильных радикалов ( $\cdot OH$ ), которые затем реагировали с геосмином и 2-метил-изоборнеолом. Подобное исследование скорости реакции окисления геосмина и 2-метил-изоборнеола описывается в работе Peter и Gunten [2007]. По аналогии с результатами предыдущего исследования, реакция шла за счет гидроксильных радикалов ( $\cdot OH$ ), которые генерируются при использовании  $УФ/H_2O_2$ . Эффективность окисления для геосмин и 2-метил-изоборнеола варьировала в пределах 70 %.

Подобно адсорбции порошкообразным активированным углем, наличие в воде природных органических веществ также может влиять на окислительные процессы. Кроме того, удаление геосмина и 2-метил-изоборнеола с исполь-



зованием окислительных технологий зависит от различных параметров качества воды, например, от величины pH. Затраты основных средств и энергетические расходы при использовании данных технологий могут быть высокими, особенно на крупномасштабных водоочистных сооружениях. В ходе окислительных процессов существует риск образования вредных побочных продуктов [White, 2010], присутствие которых неприемлемо из-за нормативных проблем, связанных со здоровьем населения. Так, в процессе озонирования содержащей бромиды воды могут образоваться вредные побочные продукты: альдегиды, кетоны и бромированные соединения. Тем не менее, эти технологии часто используются в настоящее время и могут быть оптимизированы для эффективного удаления одорирующих веществ.

**Биологическая обработка.** В течение нескольких последних лет для удаления определенных загрязняющих веществ в воде и сточных водах широко используются методы биологической очистки (азрация, биопокрываетия и др.). В отличие от сточных вод, биологические методы имеют ограниченное применение для очистки питьевой воды и в основном используются с фильтрацией или биофильтрацией.

Одними из первых исследователей, которые изучали удаление запаха, вызываемого геосмином, в питьевой воде, были Huck с коллегами [1995]. Они изучали микробный путь удаления геосмина в лабораторном биореакторе. Результаты продемонстрировали очень низкий процент удаления геосмина, и авторы сделали вывод, что биологическое разложение не является эффективной технологией удаления соединений, вызывающих вкус и запах, в питьевой воде. Однако последующие исследования показали обратные результаты.

L. Ho, G. Newcombe, J. Crone [2007] продемонстрировали удаление геосмина и 2-метил-изоборнеола с помощью биологически активного песочного фильтра. Они исследовали воду из реки в Австралии, которая известна эпизодическими вспышками запаха, связанного с присутствием этих одорантов. Обработанная вода в очистных сооружениях была свободна от геосмина и 2-метил-изоборнеола. В биопленке, полученной в одном из песчаных фильтров, были идентифицированы четыре различных бакте-

рии, которые сочли ответственными за биодеградацию.

Hoefel и соавт. [2006] выявили три граммотрицательные бактерии, которые координируют биологическую деградацию геосмина, и деградация не происходила, если один из трех изолятов отсутствовал. Те же исследователи выделили из песочного фильтра штамм Geo24, который являлся представителем *Alphaproteobacteria*, и был идентифицирован как *Sphingopyxis sp.* Штамм активно деградировал геосмин [Hoefel et al., 2009].

В последнее время уделяется большое внимание бактериям, лизирующим микроводоросли. Так, Pei и соавт. [2007] выделили из иммобилизованной биосистемы очистки воды на основе кокса и эластичного наполнителя штамм P05. Результаты показали, что штамм P05 идеально лизировал водоросли и легко иммобилизовался на коксе и наполнителе, для которых характерна низкая степень биологического разложения. В течение 7 дней формируется биологическая пленка, и реакторы используются для очистки эвтрофицированной воды. Скорость удаления водорослей достигала 82,1 %. Штамм P05 был идентифицирован как *Bacillus sp.* с помощью ПЦР-амплификации гена 16S рРНК, BLAST-анализа и последующего сравнения с последовательностями из базы данных нуклеотидов GenBank.

Li с соавт. [2012] показали, что *Pseudomonas*- и *Sphingomonas*-подобные бактерии сосуществовали с цианобактериями в культуре, и, возможно, играют важную роль в биодеградации геосмина и 2-метил-изоборнеола.

Тем не менее внедрение микробных технологий удаления запаха геосмина и 2-метил-изоборнеола затруднено, так как часто они ассоциированы со здоровьем человека.

### Интеграция технологий

Необходимо использовать возможность комбинирования различных технологий, чтобы повысить степень удаления геосмина и 2-метил-изоборнеола из воды. Сочетание методов может быть использовано либо в качестве «шлифовки» технологий, либо с целью полного удаления загрязняющих веществ, которые не могут быть элиминированы с помощью одного метода.

Исследования различных авторов показали, что некоторые из интегрированных технологий, например, таких как адсорбция гранулированным активированным углем + биофильтрация, озонирование + биофильтрация, адсорбция порошкообразным активированным углем + ультрафильтрация приводят к улучшенному удалению геосмина и 2-метил-изоборнеола и имеют неплохой потенциал для дальнейшего развития и реализации [Liu et al., 2015; Zamyadi et al., 2015].

Таким образом, кроме использования традиционных технологий для удаления запахов в воде и их интеграции, в последнее время идет активный поиск новых высокоэффективных технологических приемов.

*Исследование выполнено при поддержке Южного федерального университета, грант 213.01-07-2014/12ПЧВГ, гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-9072.2016.11).*

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Литература

ГОСТ 2761-84. Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора. М.: ИПК Издательство стандартов. 1984.

Antonopoulou M, Evgenidou E, Lambropoulou D, Konstantinou I. A review on advanced oxidation processes for the removal of taste and odor compounds from aqueous media. *Water Res.* 2014;53:215-234.

Bruce D, Westerhoff P, Brawley-Chesworth A. Removal of 2-methylisoborneol and geosmin in surface water treatment plants in Arizona. *Journal of Water Supply.* 2002;51:183-197.

Callejón RM, Ubeda C, Ríos-Reina R, Morales ML, Troncoso AM. Recent developments in the analysis of musty odour compounds in water and wine: A review. *J. Chromatogr A.* 2016;1428:72-85.

Collivignarelli C, Sorlini S. AOPs with ozone and UV radiation in drinking water: contaminants removal and effects on disinfection byproducts formation. *Water Sci Technol.* 2004;49:51-56.

Cook D, Newcombe G, Sztajn bok P. The application of powdered activated carbon for MIB and geosmin re-

moval: predicting PAC doses in four raw waters. *Water Res.* 2001;35:1325-1333.

Dionigi CP, Lawlor TE, McFarland JE, Johnsen PB. Evaluation of geosmin and 2-methylisoborneol on the histidine dependence of TA98 and TA100 Salmonella typhimurium tester strains. *Water Res.* 1993;27:1615-1618.

Downing JA, Watson SB, McCauley E. Predicting Cyanobacteria dominance in lakes. *Can J Fish Aquat Sci.* 2001;58:1905-1908.

Dzialowski AR, Smith VH, Huggins DG, deNoyelles F, Lim NC, Baker DS. Development of predictive models for geosmin-related taste and odor in Kansas, USA, drinking water reservoirs. *Water Res.* 2009;43:2829-2840.

Ferguson DW, McGuire MJ, Koch B, Wolfe RL, Aieta E. Comparing peroxone and ozone for controlling taste and odor compound, disinfection by-products, and microorganisms. *J Am Water Works Assoc.* 1990;82:181-191.

Glaze WH, Zarnoch JJ, Ruth EC, Chauncey W, Schep R. Evaluating oxidants for the removal of model taste and odor compounds from a municipal water supply. *J Am Water Works Assoc.* 1990;82:79-84.

Ho L, Hoefel D, Bock F, Saint CP, Newcombe G. Biodegradation rates of 2-methylisoborneol (MIB) and geosmin through sand filters and in bioreactors. *Chemosphere.* 2007;66: 210-2218.

Ho L, Newcombe G, Croue J. Influence of the character of NOM on the ozonation of MIB and geosmin. *Water Res.* 2002;36:511-518.

Hoefel D, Ho L, Aunkofer W, Monis PT, Keegan A, Newcombe G, Saint CP. Cooperative biodegradation of geosmin by a consortium comprising three gram-negative bacteria isolated from the biofilm of a sand filter column. *Lett Appl Microbiol.* 2006;43:417-423.

Hoefel D, Ho L, Monis PT, Newcombe G, Saint CP. Biodegradation of geosmin by a novel Gram-negative bacterium; isolation, phylogenetic characterisation and degradation rate determination. *Water Res.* 2009;43(11):2927-2935. doi: 10.1016/j.watres.2009.04.005.

Huck PM, Kenefick SL, Hrudey SE, Zhang S. Bench scale determination of the removal of odour compounds with biological treatment. *Water Sci Technol.* 1995;31:203-209.

Jung SW, Baek KH, Yu MJ. Treatment of taste and odor material by oxidation and adsorption. *Water Sci Technol.* 2004;49:289-295.

Juttner F, Watson SB. Biochemical and ecological control of geosmin and 2-methylisoborneol in source waters. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73:4395-4406.

Lalezary S, Pirbazari M, McGuire MJ. Oxidation of five earthy-musty taste and odor compounds. *J Am Water Works Assoc.* 1986;78:62-69.

- Li Z, Hobson P, An W, Burch MD, House J, Yang M. Earthy odor compounds production и loss in three cyanobacterial cultures. *Water Res.* 2012;46:5165–5173.
- Liu Y, Li X, Yang Y, Liang S. Fouling control of PAC/UF process for treating algal-rich water. *Desalination.* 2015;355:75–82.
- Lloyd SW, Lea JM, Zimba PV, Grimm CC. Rapid analysis of geosmin and 2-methylisoborneol in water using solid phase micro extraction procedures. *Water Res.* 1998;32:2140–2146.
- Merel S, Walker D, Chicana R, Snyder S, Baurès E, Thomas O. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins. *Environ Int.* 2013;59:303–327. doi: 10.1016/j.envint.2013.06.013.
- Monteagudo L, Moreno JL. Benthic freshwater cyanobacteria as indicators of anthropogenic pressure. *Ecol. Indicators.* 2016;67:693–702.
- Neilan BA, Pearson LA, Muenchhoff J, Moffitt MC, Dittmann E. Environmental conditions that influence toxin biosynthesis in cyanobacteria. *Environ Microbiol.* 2013;15:1239–1253.
- Nerenberg R, Rittmann BE, Soucie WJ. Ozone/biofiltration for removing MIB and geosmin. *J Am Water Works Assoc.* 2000;92:85–97.
- Ng C, Losso JN, Marshall WE, Rao RM. Freundlich adsorption isotherms of agricultural by-product-based powdered activated carbons in a geosmin – water system. *Bioresour Technol.* 2002;85:131–135.
- Pei HY, Hu WR, Mu RM, Li XC. Alga-lysing bioreactor и dominant bacteria strain. *J Environ Sci.* 2007;19:546–552.
- Peter A, Gunten UV. Oxidation kinetics of selected taste and odor compounds during ozonation of drinking water. *Environ Sci Technol.* 2007;41:626–631.
- Pirbazari M, Ravindran V, Badriyha BN, Craig S, McGuire MJ. GAC adsorber design protocol for the removal of off-flavors. *Water Res.* 1993;27:1153–1166.
- Quiblier C, Wood S, Echenique-Subiabre I, Heath M, Villeneuve A, Humbert JF. A review of current knowledge on toxic benthic freshwater cyanobacteria-ecology, toxin production and risk management. *Water Res.* 2013;47(15):5464–5479. doi: 10.1016/j.watres.2013.06.042.
- Smith VH, Sieber-Denlinger J, deNoyelles F, Campbell S, Pan S, Randtke SJ. Managing taste and odor problems in a eutrophic drinking water reservoir. *Lake and Reservoir Management.* 2002;18:319–323.
- Srinivasan R, Sorial GA. Treatment of taste and odor causing compounds 2-methyl isoborneol and geosmin in drinking water: A critical review. *J Environ Sci.* 2011;23(1):1–13.
- Watson SB, Charlton M, Rao YR, Howell T, Ridal J, Brownlee B. Off flavours in large waterbodies: physics, chemistry and biology in synchrony. *Water Sci Technol.* 2007;55:1–8.
- Watson SB, Ridal J, Boyer GL. Taste and odour and cyanobacterial toxins: impairment, prediction, and management in the Great Lakes. *Can J Fish Aquat Sci.* 2008;65:1779–1796.
- Watson SB, Ridal J, Zaitlin B, Lo A. Odours from pulp mill effluent treatment ponds: the origin of significant levels of geosmin and 2-methylisoborneol (MIB). *Chemosphere.* 2003;51:765–773.
- Watson SB. Aquatic taste and odor: A primary signal of drinking-water integrity. *J Toxicol Environ Health A.* 2004;67:1779–1795.
- Watson SB., Monis P, Baker P, Giglio S. Biochemistry and genetics of taste- and odor-producing cyanobacteria. *Harmful Algae.* 2016;54:112–127.
- White GW. *White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants.* New York: J.Wiley & Sons. 2010.
- Zaitlin B, Watson SB. Actinomycetes in relation to taste and odour in drinking water: myths, tenets and truths. *Water Res.* 2006;40(9):1741–1753.
- Zamyadi A, Henderson R, Stuetz R, Hofmann R, Ho L, Newcombe G. Fate of geosmin и 2-methylisoborneol in full-scale water treatment plants. *Water Res.* 2015;83:171–183.

УДК 616-006.311

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**А.А. ЛЕБЕДЕНКО<sup>1</sup>, Т.П. ШКУРАТ<sup>2</sup>, О.Е. СЕМЕРНИК<sup>1</sup>, Е.В. МАШКИНА<sup>2</sup>, Т.К. ДРЕЙЗИНА<sup>2</sup>

e-mail: leb.rost@rambler.ru

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Южный федеральный университет

*Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ангиогенным фактором, оказывающим влияние на течение бронхиальной астмы. Поэтому в этом исследовании мы оценили ассоциацию C-634G (rs2010963) полиморфизма гена VEGFA и бронхиальной астмы у детей. При анализе образцов крови статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей по исследуемому полиморфизму между контрольной и группой детей с бронхиальной астмой не выявлено. Наиболее часто регистрируется гомозиготный вариант -634G/G полиморфизма гена VEGFA. При этом гомозиготное состояние -634G/G полиморфизма гена VEGFA сопряжено со среднетяжелым течением бронхиальной астмы и поливалентной сенсibilизацией.*

Ключевые слова: бронхиальная астма, фактор роста эндотелия сосудов, полиморфизм гена, дети.

**POLYMORPHISM OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN CHILDREN ROSTOV REGION SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA**А.А. LEBEDENKO<sup>1</sup>, Т.П. SHKURAT<sup>2</sup>, О.Е. SEMERNIK<sup>1</sup>, Е.В. MASHKINA<sup>2</sup>, Т.К. DREIZINA<sup>2</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University<sup>2</sup>South Federal University

*Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an angiogenic factor influencing the course of asthma. Therefore, in this study, we evaluated the association of C-634G (rs2010963) polymorphism VEGFA and asthma in children. In the analysis of blood samples statistically significant differences in frequencies of genotypes and alleles investigated for polymorphism between the control and the group of children with asthma are not identified. Homozygous -634G / G polymorphism of the gene VEGFA are the many frequently recorded. At the same homozygous -634G / G polymorphism VEGFA gene is associated with moderate asthma and polyvalent sensitization.*

Key words: bronchial asthma, vascular endothelial growth factor, polymorphism gene, children.

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-20-25

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место среди значимых проблем современного здравоохранения. Этим тяжёлым инвалидизирующим заболеванием дыхательных путей страдают люди всех этнических групп и возрастов, общее число которых достигает 300 млн человек во всём мире. В разных странах распространённость БА колеблется в диапазоне от 1 до 18 % [Чучалин, 2014; Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2015].

Согласно современному определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA, 2015), «бронхиальная астма – это хрониче-

ческое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространённой, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения» [Чучалин, 2014]. Такое сложное определение обусловлено трудностями распознавания механизмов развития бронхиальной астмы, её течения, а также пониманием

необходимости выделения различных ее фенотипов, в том числе генетической составляющей [Урясьев, Шаханов, Рогачиков, 2011].

Особую роль в патогенезе заболевания играет ремоделирование бронхиальной стенки. Важность этого процесса доказана во многих исследованиях, показавших ассоциацию процессов ремоделирования с тяжестью заболевания и степенью бронхиальной обструкции [Tillie-Leblond, de Blic, Jaubert, 2008]. При этом наблюдаются достоверно более выраженное утолщение базальной мембраны, гипертрофия эпителия и более интенсивный ангиогенез [Pepe, Foley, Shannon, 2005; Wilson, Hii, 2006; Bourdin, Neveu, Vachier, 2007; Cohen, Tarsi, Ramkumar, 2007; Tillie-Leblond, de Blic, Jaubert, 2008]. Процесс ремоделирования носит фенотипоспецифический характер, в то же время его генотипические особенности только предстоит расшифровать.

По последним данным, гипоксия, сопровождающая БА, приводит к активации синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который активирует ангиогенез, что приводит к нарушению микроциркуляции и усилению интенсивности воздействия элементов воспалительного каскада [Куликов, Фрейдин, Деев, 2013]. Фактор VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов) является одним из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. Фактор VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), а также запускает сигнальный каскад, который в итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза, тем самым стимулируя процессы ремоделирования бронхиальной стенки, а следовательно, способствуя прогрессированию заболевания [Блинчикова, 2013]. Мы предполагаем, что изменение концентрации VEGF в сыворотке крови зависит не только от степени воздействия экзогенных факторов на организм человека, но и опосредовано генетическими аспектами. Поэтому особого внимания заслуживает изучение роли полиморфизма гена *VEGF* в патогенезе БА. Причем исследова-

ние полиморфизмов данного гена у детей позволит не только установить предрасположенность или резистентность к развитию БА, но и прогнозировать ее течение в будущем.

Данные по анализу однонуклеотидных полиморфизмов *VEGF A* гена довольно разрознены и причинно-следственная связь носит предположительный характер. Для нескольких полиморфизмов, в частности в позициях *-2578C/A* (rs699947), *-1154G/A* (rs1570360), *-634G/C* (rs2010963) промоторного региона *VEGFA* установлено влияние на экспрессию гена. Аллели *-2578C*, *-1154G* и *-634C* ассоциированы с высоким уровнем экспрессии *VEGF A*. Особого внимания заслуживает *VEGFA -634CC* генотип, связанный с более высокой сывороточной концентрацией VEGF у здоровых и с повышенной VEGF продукцией мононуклеаров, по сравнению с *CG* и *GG* генотипами [Awata, Inoue, Kurihara, 2002; Han, Kim, Seo, 2006].

Существенной проблемой оценки роли любого полиморфизма в развитии патологии является его неоднородность в отдельных популяциях. При любых генетических исследованиях необходимо учитывать популяционные особенности распределения частот полиморфных вариантов анализируемых генов. В настоящее время популяционные данные о частотах аллелей генов *VEGF* представлены лишь незначительными разрозненными данными для части этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, характеризующейся исключительным разнообразием национального состава и климатогеографических условий. Большого интереса заслуживает изучение генетического разнообразия в этнических общностях смешанного происхождения, характеризующихся сложным этногенезом, включающим различные этнические компоненты, что, несомненно, находит отражение в своеобразии иммуногенетических характеристик данных популяций. Такой группой является русскоязычное население Ростовской области, неоднородное по своему этническому составу за счет миграционных процессов и ассимиляции с коренным населением. В связи с этим изучение роли полиморфизма *C-634G* гена *VEGFA* у детей данного региона позволит определить его значимость в развитии такой тяжелой хронической патологии, как БА.

Целью работы явилась оценка вклада однонуклеотидного полиморфизма *C-634G* (rs2010963) гена *VEGFA* в формирование предрасположенности к развитию БА у детей Ростовской области.

### Материалы и методы

Для реализации поставленной цели были обследованы 30 детей с установленным диагнозом БА разной степени тяжести, проживающие на территории Ростовской области. Диагноз был верифицирован в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» [Чучалин, 2014].

Критерии включения в исследование:

– пациенты с диагнозом БА, установленным не менее чем за 6 мес до начала исследования, с рождения проживающие на территории Ростовской области;

– возраст от 6 до 18 лет;

Критерий исключения:

– наличие сопутствующей патологии.

Средний возраст обследованных пациентов составил  $11,1 \pm 0,8$  лет.

При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных БА в качестве контроля использована популяционная выборка детей I и IIa групп здоровья ( $n = 27$ ; медиана возраста 12 лет) – жителей Ростовской области без сопутствующей патологии. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Обследование пациентов проводили на базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета г. Ростова-на-Дону.

Всем пациентам с БА было проведено комплексное клиникоинструментальное обследование, включавшее клинический осмотр, сбор анамнеза, оценку атопического статуса, исследование функции внешнего дыхания, определение титра общего сывороточного Ig E и молекулярно-генетические исследования. Уровень Ig E определяли в свежей сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с наборами «VedaLab» (Франция). Молекулярно-генетическое исследование про-

водилось на базе кафедры генетики Южного федерального университета.

Для выделения ДНК использовали реагент «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия). Аллельные варианты *C634G* гена *VEGFA* исследовали с использованием набора реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия). Анализ основан на проведении реакций амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Разделение продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3 %-м агарозном геле. Анализ электрофореграмм проводили на трансиллюминаторе GelDoc (BioRad).

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга определяли с использованием Hardy-Weinberg equilibrium calculator в программе [www.oege.org/software/Hardy-Weinberg](http://www.oege.org/software/Hardy-Weinberg) [Rodriguez, Gaunt, Day, 2009]. Оценку различий в распределении аллельных вариантов генов в обследованных группах осуществляли по критерию  $\chi^2$ . О риске развития невынашивания беременности судили по отношению шансов (odds ratio – OR). OR указан с 95 %-м доверительным интервалом (CI) [Petrie, Bulman, Osborn, 2003].

### Этическая экспертиза

Исследование проводили с соблюдением этических норм, изложенных в WAME (The World Association of Medical Editors). От всех родителей детей и подростков старше 15 лет было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи набора прикладных программ Microsoft Office 2000 Pro for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997, США). Для статистического анализа применяли компьютерную программу STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистическая обработка данных включала оценку соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга и анализ таблиц сопряженности с помощью точ-

ного теста Фишера, сравнение средних значений распределений уровня Ig E по Манну–Уитни и расчет коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что легкое течение БА отмечалось у 23 (76,67 %) обследованных детей, а среднетяжелое у 7 (23,33 %) человек. Причем средний возраст манифестации заболевания составил  $4,8 \pm 0,7$  лет. За предшествующий обследованию год более половины обследованных детей имели приступы бронхообструкции (63,33 %). Причем чаще всего они отмечались в ночные часы (86,76 %); только в дневное время затруднения дыхания были лишь у 7 пациентов (23,33 %), а 4 ребенка испытывали регулярные приступы удушья вне зависимости от времени суток (13,33 %). Необходимо отметить, что подавляющее большинство обследованных пациентов получали базисную терапию (76,66 %) и лишь четверть больных (23,34 %) не использовали противовоспалительные препараты.

По данным зарубежных ученых, предполагается, что плазменные уровни *VEGF*, ассоциированные с тяжестью течения БА у детей и опосредованы полиморфизмом *C-634G* гена *VEGFA* [Rodriguez, Gaunt, Day, 2009]. Учитывая важное значение уровня *VEGF* в состоянии системы регуляции ангиогенеза и ассоциированность этого параметра с аллельными вариантами полиморф-

ных участков регуляторных областей кодирующего его гена, нами проанализирована ассоциированность функционального полиморфизма *C-634G* гена *VEGFA* с течением БА у детей Ростовской области.

В результате проведенного нами исследования было установлено, что среди детей, страдающих БА, 33,33 % лиц являются гетерозиготами по полиморфизму *C-634G* гена *VEGFA*, а гомозиготный *-634G/G* вариант полиморфизма отмечен в 60 % случаев. В то время как среди здоровых детей частота регистрации гомозигот *-634G/G* гена *VEGFA* составила 59,26 %, а гетерозигот – 29,63 %. При этом по всем группам обследованных нами пациентов соблюдается соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (значение  $\chi^2$  в группе больных БА равно 0,17, тогда как в группе контроля составило 1,41), следовательно, выборки можно считать достаточно репрезентативными. Анализ частот исследуемых аллелей показал, что среди детей, страдающих БА, проживающих на территории Ростовской области, аллель *-634G* гена *VEGFA* регистрируется в 2 раза чаще, по сравнению с данными зарубежных ученых [Jihene et al., 2008; Esposito et al., 2009; Balantic et al., 2012].

Также в результате проведенных нами исследований было установлено, что частоты аллелей и частоты генотипов среди больных детей не имеют статистически значимых отличий от группы здоровых пациентов ( $p > 0,05$ ) (таблица).

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму *C-634G* гена *VEGFA* в группах обследованных пациентов

Генотип, аллель	Больные n = 30	Здоровые n = 27	$\chi^2$	P	OR	
					Знач.	95 % CI
Аллель 1(C)	0,233	0,259	0,10	0,75	0,87	0,37- 2,04
Аллель 2(G)	0,767	0,741			1,15	0,49- 2,70
C / C	0,067	0,111	0,38	0,83	0,57	0,09- 3,71
C / G	0,333	0,296			1,19	0,39- 3,65
G / G	0,600	0,593			1,03	0,36- 2,98

Однако следует отметить, что у гетерозигот *C-634G* по гену *VEGFA* достоверно чаще регистрировалось среднетяжелое течение заболевания (56,67 %) и среднее количество перенесенных обострений за последний год составило  $3,09 \pm 0,41$  случаев, в то время как у детей гомозиготных по аллелю *-634G* лишь  $2,8 \pm 0,37$ .

У больных БА отмечены следующие сопутствующие заболевания: аллергический ринит – у 28 (93,3 %) детей, атопический дерматит – у 11 (36,67 %), а также у 5 (16,67 %) пациентов имелось указание в анамнезе на перенесенную крапивницу и проявления лекарственной аллергии у 7 (23,33 %). При этом установлено, что ха-

рактар распределения частот генотипов по полиморфизму *C-634G* гена *VEGFA* у детей, страдающих БА, с различной сопутствующей аллергопатологией не имеет достоверно значимых отличий ( $p=0,92$ ).

Воздействие аллергенов существенно увеличивает риск развития БА, провоцирует начало заболевания и определяет вариабельность клинического течения. Среди обследованных пациентов сенсибилизация к аллергенам домашней пыли выявлена у 17 детей (56,67%), тогда как аллергическая реакция на пыльцу растений у 27 больных (90,0%), что свидетельствует о преимущественно атопической направленности патологического процесса. Также большинство пациентов отмечало ухудшение состояния после общения с домашними животными: у 46,67% больных симптомы астмы манифестировали после контакта с шерстью кошек или собак, а у 26,67% – с пером птиц. При этом отмечено, что поливалентная сенсибилизация чаще отмечалась у гомозигот *-634G/G* по гену *VEGFA* (36,67%), в то время как у носителей *CC-634* генотипа в 33,33% случаев, а у гетерозигот *C-634G* по гену *VEGFA* лишь у 22,2%.

Также необходимо отметить, что экспрессия *VEGF* стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1 $\beta$ . Поэтому важное значение имеет знание функционального полиморфизма гена *VEGFA* у обследуемых пациентов. Так, нами установлено, что у 76,67% больных отмечалась реакция на физическую нагрузку, причем разные виды физической нагрузки неодинаково провоцировали развитие постнагрузочного бронхоспазма, наиболее часто он регистрировался при беге (83,33%). Данные пациенты чаще всего являлись гетерозиготами по полиморфизму *C-634G* гена *VEGFA*, в то время как у гомозигот *CC-634* по гену *VEGFA* реакция бронхов была сопряжена с эмоциональными переживаниями и изменением погоды (чаще повышение влажности).

Изучение атопического анамнеза обследованных нами пациентов установило, что 70% детей имели отягощенную наследственность по атопическим заболеваниям (53,33% по материнской и 46,67% по отцовской линии). Причем

отягощенная наследственность в 56,67% случаев сочеталась с носительством *-634G* аллеля полиморфного локуса *C-634G* гена *VEGFA*. Что диктует необходимость продолжения исследования и проведения в дальнейшем генетического обследования близких родственников обследованных пациентов.

Немаловажную роль в патогенезе заболевания играет уровень сывороточного Ig E, который запускает каскад провоспалительных реакций в стенке бронха и способствует хронизации заболевания. Доказательством этому служит повышение его концентрации в сыворотке крови у обследованных больных БА ( $593,12 \pm 107,89$  МЕ/мл). Причем величина этого показателя достоверно значимо коррелирует с тяжестью течения заболевания ( $r=0,64$ ) и его продолжительностью ( $r=0,52$ ). Однако при изучении влияния полиморфного локуса *C-634G* гена *VEGFA* в отношении атопии было установлено, что достоверно значимых различий значений IgE у носителей разных генотипов не выявлено, что говорит об отсутствии существенного влияния данного полиморфизма на варьирование этого показателя.

Таким образом, при анализе полученных данных установлено, что наличие определенных генотипов по полиморфному локусу гена *VEGFA* может оказать влияние на течение БА у детей. Однако немаловажное значение при этом имеет воздействие факторов окружающей среды. Поэтому определение генетических маркеров и патогенетических механизмов БА поможет не только прогнозировать течение заболевания, но провести возможную фенотипическую корректировку клинических проявлений, а следовательно, профилактировать развитие осложнений у детей в будущем.

## Выводы

1. Среди детей, страдающих БА, проживающих на территории Ростовской области, наиболее часто регистрируется гомозиготный вариант *-634G/G* полиморфизма гена *VEGFA*.
2. Частоты аллелей и генотипов среди больных детей не имеют статистически значимых отличий от группы здоровых пациентов.
3. Гомозиготное состояние *-634G/G* полиморфизма гена *VEGFA* сопряжено со среднетяже-



лым течением БА и поливалентной сенсibilизацией.

4. Влияния полиморфного локуса C-634G гена VEGFA на концентрацию сывороточного Ig E не установлено.

*Исследования выполнены на оборудовании ЦКП «Высокие технологии» Южного федерального университета.*

### Литература

- Блинчикова МС. Влияние концентрации показателей цитокинового профиля крови на степень тяжести бронхиальной астмы. *Инновации и инвестиции*. 2013; 7: 173–175.
- Куликов ЕС, Фрейдин МБ, Деев ИА [и др.] Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы. *Молекулярная медицина*. 2013; 2: 24–32.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»: 4-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2015; 184.
- Урясьев ОМ, Шаханов АВ, Рогачиков АИ. Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы: значение синтаза оксида азота. *Земский Врач*. 2011; 1(25): 201.
- Чучалин АГ. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. М.: Оригинал-макет, 2014; 184.
- Awata T, Inoue K, Kurihara S, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 1635–1639.
- Balantic M, Rijavec M, Skerbinjek Kavalari M. and all. Asthma treatment outcome in children is associated with vascular endothelial growth factor A (VEGFA) polymorphisms. *Mol Diagn Ther*. 2012; 16(3): 173–180.
- Bourdin A, Neveu D, Vachier I. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 119 (6): 1367–1374.
- Cohen L, Tarsi J, Ramkumar T. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 176 (2): 138–145.
- Esposito S, Ierardi V, Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *Eur Respir. J*. 2009; 33 (6): 1287–1294.
- Han SW, Kim GW, Seo JS, et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; 43: 1173–1177.
- Jihene L, Chelbi H, Dhifallah IB et al. Association of Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms with Asthma in Tunisian Children. *Gene Regulation and Systems Biology*. 2008; 2: 89–96.
- Pepe C, Foley S, Shannon J. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 116 (3): 544–549.
- Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry. Part 8: systematic reviews and meta-analyses. *British Dental Journal*. 2003; 194: 73–78.
- Rodriguez S, Gaunt T, Day I. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009. DOI 10.1093/aje/kwn359.
- Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy*. 2008; 63 (5): 533–541.
- Wilson J, Hii S. The importance of the airway microvasculature in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 51–55.

УДК 79 – 053.67(571.53)

## АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЮНОШЕЙ-СТУДЕНТОВ ПРИБАЙКАЛЯ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ДЖ.ТАННЕРА

М.М. КОЛОКОЛЬЦЕВ

e-mail: mihm49@mail.ru

Кафедра физической культуры Иркутского национального исследовательского технического университета,  
г. Иркутск

*Распределение юношей-студентов Прибайкалья по половому диморфизму изучено недостаточно. Приведены результаты антропометрических измерений и функциональных показателей 1302 студентов Иркутского национального исследовательского технического университета (ИРНИТУ). Установлено, что у юношей Прибайкалья чаще регистрируется мезоморфный тип конституции (58,6 %). Гинекоморфный и андроморфный типы определяются реже. Юноши, отнесенные к андроморфному типу, обладают достоверно большими антропометрическими параметрами в сравнении с гинекоморфным и мезоморфными типами. У андроморфов регистрируются достоверно большие показатели абсолютного и относительного количества мышечного компонента тела, а у представителей гинекоморфного типа телосложения достоверно меньшие их значения. Андроморфы обладают более широким диапазоном двигательных возможностей, обусловленных высоким развитием мышечного компонента тела, анатомическими и функциональными возможностями по сравнению с другими конституциями. Педагогам следует учитывать эти особенности для составления индивидуальных образовательных маршрутов двигательной активности студентов на занятиях физической культурой в вузе.*

Ключевые слова: студенты, антропометрические параметры, функциональные показатели, половой диморфизм, компонентный состав тела, физическая культура.

## ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTIC OF THE YOUTH- STUDENTS OF THE BAIKAL REGION ACCORDING TO THE CLASSIFICATION J.TANNERA

M.M. KOLOKOLTSEV

Department of the physical culture of Irkutsk national research technical university, g. Irkutsk

*The distribution of the youth- students of the Baikal region on the sexual dimorphism they are studied not sufficiently. Are given the results of anthropometric measurements and functional indices 1302 of the students of Irkutsk national research technical university (IRNITU). It is established that in the youths of the Baikal region the mesomorphic type of the constitution more frequently is recorded (58,6 %). Ginekomorfnyy and andromorfnyy types are determined more rarely. Youths, in reference to the andromorfnomu type, possess the reliably high anthropometric parameters in the comparison with the ginekomorfnyy and mesomorphic types. In andromorfov are recorded reliably the larger indices of an absolute and relative quantity of muscular component of body, while in representatives of the ginekomorfno type of build their reliably smaller values. Andromorfy possess the broader band of the engine possibilities, caused by the high development of the muscular component of body, by anatomical and functional possibilities in comparison with other constitutions. Teachers should be considered these special features for the composition of the individual educational routes of the engine activity of students in the occupations by physical culture in VUZ (Institute of Higher Education).*

Key words: students, the anthropometric parameters, functional indices, sexual dimorphism, the component mix of body, the physical culture

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-26-30

### Введение

За последние десятилетия исследователями отмечается ухудшение состояния здоровья студенческой молодежи России [Величковский с соавт., 2005; Рахманин, Михайлова, 2014 и др.], что

влияет не только на снижение экономических показателей страны, но и на её национальную безопасность. Такая ситуация связана с высокой заболеваемостью молодежи, их недостаточной физической подготовленностью, широким распространением вредных привычек в молодежной среде [Николаев, Синдеева, 2010].

Для современной студенческой молодежи характерно снижение двигательной активности на фоне высоких умственных нагрузок [Лубышева, 2012]. При этом гиподинамия рассматривается как важнейший фактор риска возникновения различных заболеваний и приводит к ухудшению морфофункционального состояния различных систем молодого организма, что в свою очередь ведет к снижению резервных возможностей выполнения физических нагрузок.

В исследованиях В.В. Зайцевой [1995], показано, что определение конституционально-типологической принадлежности повышает у человека эффективность и устойчивость мотивации к занятиям физической культурой, поиску средств и методов достижения его индивидуальной нормы физических нагрузок.

В настоящее время необходима индивидуализация двигательных нагрузок при использовании физкультурно-оздоровительных технологий на занятиях по дисциплине «Физическая культура», в том числе учет конституциональных особенностей организма занимающихся [Аппак, 2012; Родина, Цаллагова, 2012]. Подобные наблюдения позволяют выявить слабые стороны в развитии двигательных и функциональных качеств обучающихся, внести корректировки в учебные программы по физическому воспитанию в вузах, сформировать индивидуальные образовательные маршруты и, тем самым, снизить негативные моменты адаптации студентов к обучению.

В последние годы в регионе Прибайкалья начали проводиться исследования по оценке типоморфологического статуса и двигательных характеристик у студентов юношеского возраста [Колокольцев, Лумпова, 2013; Колокольцев, 2015]. Однако распределение юношей по половому диморфизму согласно классификации Дж. Таннера, выявлению характера взаимосвязи между антропометрическими показателями и типологическими характеристиками телосложения юношей оставалось не изученным.

Целью исследования явился анализ антропометрических параметров и компонентного состава тела у юношей-студентов по индексу полового диморфизма для индивидуализации занятий физической культурой в вузе.

### Материалы и методы

По общепринятой методике [Бунак, 1941], с учетом требований НИИ антропологии Московского государственного университета (1982) были проведены антропометрические измерения

у студентов Иркутского национального исследовательского технического университета (ИРНИТУ). Всего обследовано 1302 юношей в возрасте от 17 до 20 лет. В выборку входили молодые люди, родившиеся и постоянно проживающие на территории Иркутской области.

В ходе работы было проанализировано 27 антропометрических признаков. Проведены измерения тотальных размеров: длина и масса тела, длина верхней и нижней конечностей и туловища, окружность грудной клетки в покое, поперечный и передне-задний размеры грудной клетки, ширина плеч (межакромиальный размер), дистальные диаметры конечностей, межреберной размер таза, 7 обхватов, толщина семи кожно-жировых складок, по результатам которых производили расчет основных компонентов тела и индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Также оценены функциональные пробы (жизненная емкость легких, сила мышц кистей рук). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (2008). Все обследуемые были проинформированы о характере и цели исследования, дали письменное согласие на участие в нем.

Вычисление компонентов тела (жировой, мышечной и костной массы) проводилось расчетным методом [Matiegka, 1921]. Конституциональная принадлежность определялась по индексу полового диморфизма:  $ИПД = 3 \times D_{ba} - D_{bc}$ , где  $D_{ba}$  – диаметр (ширина плеч),  $D_{bc}$  – диаметр (ширина таза) [Таннер, 1968]. Тип полового диморфизма у юношей расценивали как гинекоморфный при ИПД меньше 83,7, от 83,7 до 93,1 – мезоморфный и более 93,1 – андроморфный тип.

Расчеты показателей были проведены с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1». Для оптимизации и автоматизации анализа первичного цифрового материала разработан авторский программный комплекс «Анализ данных физического здоровья населения» (государственная регистрация программы для ЭВМ, №2010612275, от 26.03.2010). Рассчитывали среднее арифметическое значение показателей ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение ( $s$ ) и стандартную ошибку ( $m$ ). В работе использовались параметрические методы обработки материала с учетом нормального гауссовского распределения изучаемых количественных признаков во всех наблюдаемых группах. Оценка достоверности различий средних величин независимых выборок проводилась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Различия между значениями показате-

телей при уровне  $P < 0,05$  считали статистически значимым.

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что по классификации Дж. Таннера у юношей Прибайкалья чаще регистрируется мезоморфный тип конституции – 58,6 %. Гинекоморфный и андроморфный типы определяются реже и встречаются у 18,43 и 34,72 % юношей, соответственно (таблица). Известно, что гинекоморфия у мужчин расценивается как инверсия полового диморфизма и свидетельствует о грацилизации организма. Полученные нами результаты отличаются от данных, полученных в г. Красноярске за 1996–2004 гг., где отмечено преобладание в обследуемой популяции юношей гинекоморфов (65,80 %) и резкое снижение числа андроморфов (13,40 %) [Шарайкина, 2005], Краснодарского края, где у 80,9 % юношей регистрируется андроморфия [Калмин, Афанасиевская, Самотуга, 2009] и мало отличаются от результатов, полученных в г. Воронеже [Лопатина, Сереженко, Соколов, 2014].

Анализ антропометрических показателей показал, что наибольшая длина тела установлена у иркутских юношей андроморфного типа телосложения ( $180,2 \pm 0,28$  см), и она была достоверно выше аналогичных показателей у мезоморфов и гинекоморфов ( $P < 0,05$ ).

Достоверно больше оказались значения показателей массы тела и окружности грудной клетки ( $P < 0,05$ ) у представителей андроморфного типа телосложения. Подобная зависимость отмечена в этой группе юношей-студентов в функциональных показателях (жизненная емкость легких и динамометрия силы мышц кистей рук) и индексе массы тела.

Анализ тотальных размеров тела (длина туловища, верхних и нижних конечностей, поперечный размер груди, межакромиальный диаметр, дистальные диаметры плеча, предплечья, бедра и голени, объемы грудной клетки, верхних и нижних конечностей) у юношей Прибайкалья выявил достоверные различия между антропометрическими показателями в выделенных группах конституций. Установлено увеличение перечисленных выше параметров у юношей, отнесенных к андроморфному типу по сравнению с гинекоморфами и мезоморфами.

Высокие показатели объёма верхних и нижних конечностей у юношей андроморфов связаны с более выраженным развитием мышечной ткани, о чем свидетельствуют результаты исследования компонентного состава тела. У представителей этого типа абсолютная мышечная масса тела составляет  $29,77 \pm 0,17$  кг, а у юношей гинекоморфного и мезоморфного типа конституции –  $25,23 \pm 0,24$  и  $26,35 \pm 0,13$  кг соответственно ( $p < 0,05$ ).

У юношей гинекоморфов более высокие значения объёмов связаны с выраженным развитием жировой ткани, о чем свидетельствуют результаты исследования их компонентного состава тела. У представителей этого типа конституции регистрируется наибольшее значение показателя жировой массы –  $12,12 \pm 0,25$  кг, а у андроморфов достоверно низкое –  $10,82 \pm 0,24$  кг ( $p < 0,05$ ). Средняя толщина всех кожно-жировых складок у юношей андроморфного типа конституции составила  $13,86 \pm 0,01$  мм, а у гинекоморфов эта величина была больше и составила  $15,0 \pm 0,01$  мм ( $P < 0,05$ ). Юноши мезоморфного типа занимают среднее положение между этими двумя группами. Примерно такие же закономерности выявлены в показателях абсолютной и относительной массы костного компонента тела у юношей различных типов конституции.

Согласно полученным результатам, юноши были распределены на учебные группы для занятий физической культурой. Для юношей андроморфов, которые обладают более широким диапазоном двигательных возможностей, обусловленных развитым мышечным компонентом тела, анатомическими и функциональными возможностями по сравнению с представителями других конституций, педагоги кафедры физической культуры использовали различные виды двигательной активности со значительным объемом и интенсивностью физической нагрузки. Юношам гинекоморфам была определена более щадящая дифференцированная нагрузка с преобладанием упражнений аэробной направленности для развития общей выносливости и силовых способностей.

### Выводы

Установлено, что более 58 % иркутских юношей-студентов 17–20 лет по индексу полового диморфизма отнесены к мезоморфному типу.

**Характеристика антропометрических параметров у юношей различных типов конституции  
по индексу полового диморфизма**

Параметры	Гинекоморфия (n=87) 18,43 %	Мезоморфия (n=763) 58,6 %	Андроморфия (n=452) 34,72 %	Достоверность сравниваемых величин
Длина тела, см	174,3±0,62	176,8±0,21	180,2±0,28	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Масса тела, см	60,7±0,67	65,9±0,26	72,7±0,39	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Окружность грудной клетки, см	89,5±0,64	92,9±0,20	97,6±0,28	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Жизненная емкость легких, л	3,98±0,06	4,11±0,02	4,26±0,02	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Динамометрия левой руки, кг	41,7±0,66	42,4±0,22	43,9±0,29	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Динамометрия правой руки, кг	44,0±0,68	44,4±0,22	45,8±0,30	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	20,0±0,28	21,12±0,29	22,4±0,3	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Жировые складки, мм				
Плеча спереди	9,69±0,41	9,2±0,1	8,26±0,47	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Плеча сзади	14,8±0,16	14,3±0,16	13,46±0,22	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Спины	16,67±0,14	15,67±0,14	15,19±0,23	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Живота	18,65±0,26	17,65±0,26	17,06±0,41	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Бедра верхнего	17,04±0,21	16,04±0,21	16,24±0,29	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} > 0,05$
Бедра нижнего	12,8±0,14	12,6±0,14	12,42±0,21	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} > 0,05; P_{2-3} > 0,05$
Голени	15,48±0,2	14,4±0,2	14,43±0,29	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} > 0,05$
Обхваты, см				
Плеча верхнего	31,9±0,62	32,8±0,11	34,7±0,16	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Плеча нижнего	27,7±0,21	29,27±0,08	30,5±0,11	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Грудной клетки на выдохе	85,7±0,61	89,2±0,2	94,3±0,29	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Плеч	101,5±0,94	107,2±0,21	113,6±0,32	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Бедра верхнего	54,6±0,55	57,36±0,18	59,8±0,25	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Бедра нижнего	41,4±0,25	43,06±0,11	44,1±0,15	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Таза	86,5±0,83	89,8±0,15	93,4±0,34	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Диаметры, см				
Дистальный плеча	6,84±0,05	7,17±0,01	7,53±0,06	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Дистальный предплечья	4,85±0,04	5,03±0,01	5,27±0,03	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Дистальный бедра	8,48±0,07	8,79±0,02	9,03±0,03	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Дистальный лодыжки	6,74±0,05	6,86±0,01	7,04±0,02	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Поперечный груди	25,7±0,64	25,95±0,05	27,6±0,17	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Плеч	35,4±0,22	38,7±0,01	41,5±0,2	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
таза	26,7±0,19	26,97±0,05	27,25±0,07	$P_{1-2} > 0,05; P_{1-3} > 0,05; P_{2-3} > 0,05$
Длина туловища	50,67±0,41	51,47±0,11	52,86±0,18	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Длина верхней конечности	75,0 ± 0,12	76,99±0,13	78,67±0,18	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Длина нижней конечности	96,1±0,83	98,17±0,25	100,7±0,31	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Компонентный состав тела				
Абсолютная масса жировой ткани, кг	12,12±0,25	11,55±0,01	10,82±0,24	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Относительная масса жировой ткани, %	18,4	17,8	15,3	
Абсолютная масса мышечной ткани, кг	25,23±0,24	26,35±0,13	29,77±0,17	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Относительная масса мышечной ткани, %	40,17	43,85	46,44	
Абсолютная масса костной ткани, кг	10,10±0,01	11,40±0,01	12,8±0,01	$P_{1-2} < 0,05; P_{1-3} < 0,05; P_{2-3} < 0,05$
Относительная масса костной ткани, %	16,29	17,85	18,15	
Индекс Таннера	79,30±0,71	89,17±0,09	97,39±0,59	

Гинекоморфный и андроморфный типы определяются реже и отмечаются у 18,43 % и 34,72 % юношей соответственно. Анализ антропометрических таких показателей, как длина и масса тела, длина туловища, длина верхних и нижних конечностей, поперечный размер груди, межакромиальный диаметр, дистальные диаметры плеча, предплечья, бедра и голени, объемы грудной клетки, верхних и нижних конечностей, жизненная емкость легких, динамометрия силы мышц кистей рук и индекс массы тела свидетельствует о достоверной зависимости данных показателей от типа телосложения. Юноши-андроморфы обладают достоверно большими антропометрическими параметрами в сравнении с гинекоморфами и мезоморфами.

У представителей андроморфного типа регистрировались достоверно высокие показатели абсолютного и относительного количества мышечного компонента тела, а у гинекоморфного типа телосложения их значения достоверно меньше на фоне более высоких показателей жировой массы.

Юноши андроморфного типа обладают широким диапазоном двигательных возможностей, обусловленных более развитым мышечным компонентом тела, анатомическими и функциональными возможностями по сравнению с представителями других конституций, что необходимо учитывать педагогам физической культуры вузов.

### Конфликт интересов

Конфликта интересов, в т. ч. финансовых, нет.

### Литература

Аппак ГА. Индивидуально-типологический подход на занятиях по физической культуре у студенток 17–18 лет, имеющих различные заболевания. 2012; 1 (49): 42–44.

Бунак ВВ. Антропометрия. М., 1941; 368.

Величковский БТ, Лисицын ЮП, Пивоваров ЮП, Ярыгин ВН. О факторах, формирующих здоровье населения. Вестн. РГМУ. 2005; 4 (43): 88–93.

Зайцева ВВ. Методология индивидуального подхода в оздоровительной физической культуре на осно-

ве современных информационных технологий: автореф. дис. ... д-ра пед. наук. М., 1995; 48.

Калмин ОВ, Афанасиевская ЮС, Самотуга АВ. Сравнительная характеристика уровня физического развития лиц юношеского возраста г. Краснодара и Краснодарского края. Изв. Вузов. Поволжский регион. Медицинские науки, 2009; 3 (11): 12–26.

Колокольцев ММ. Характеристика физического развития студентов-юношей с учетом типологических особенностей их конституции. Вестн. ИрГТУ. 2015; 10 (105): 309–314.

Колокольцев ММ. Особенности двигательных качеств студентов Прибайкалья с учетом типов их конституции. Теория и практика физического воспитания. 2015; 7: 35–37.

Колокольцев ММ., Лумпова ОМ. Конституциональная типология организма студентов Прибайкалья (сообщение 1). Вестн. Иркутского гос. технического ун-та. 2013; 7 (78): 267–273.

Лопатина ЛА., Сереженко НП., Соколов ДА. Антропометрическая характеристика юношей по классификации Дж. Таннера. Российский медико-биологический вестн. им. академика ИП. Павлова. 2014; 1: 141–147.

Лубышева ЛИ. Спортивное воспитание как основа формирования спортивной культуры личности. Теория и практика физической культуры. 2012; 6: 96–99.

Николаев ВГ., Синдеева ЛВ. Опыт изучения формирования морфофункционального статуса населения Восточной Сибири. Саратовский научно-медицинский журн. 2010; 6: 2: 238–241.

Рахманин ЮА, Михайлова РИ. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. Гигиена и санитария. 2014; 5: 5–10.

Родина МВ, Цаллагова РБ. Принципы построения индивидуального двигательного режима в оздоровительной физической культуре женщин второго зрелого возраста. Фундаментальные исследования. 2012; 12–2: 355–359.

Таннер Дж. Рост и конституция человека. Биология человека: пер. с англ. М., 1968; 247–326.

Шарайкина ЕП. Закономерности изменчивости антропометрических параметров и биохимических показателей крови молодых людей в зависимости от типа телосложения и пола : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Красноярск, 2005; 44.

Matiegka J. The testing of physical efficiency. Am. J. Phys. Anthropol. 1921; 4: 3: 223–230.

УДК 612.821

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЭГ ДЛЯ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Б.М. ВЛАДИМИРСКИЙ, А.А. КОЖИН, А.Э. ТАМБИЕВ**

e-mail: bmv@krinc.ru

Южный федеральный университет Минобрнауки РФ, Ростов-на-Дону, Россия

*Исследование и разработка объективных методов диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является актуальной научной и практической задачей детской неврологии. Использование дискриминантного анализа спектральных и частотных характеристик ЭЭГ позволило абсолютно достоверно классифицировать здоровых детей и детей с СДВГ как в покое, так и во время интеллектуальной деятельности. Модели классификации, использующие показатели частоты в эффективных полосах частот тета- и альфа-ритмов ЭЭГ дают лучший результат, чем модели из показателей мощности этих ритмов. Наибольший вклад в дискриминантные функции у детей с СДВГ вносят показатели частоты альфа-ритма ЭЭГ.*

Ключевые слова: дискриминантный анализ, синдром дефицита внимания, ЭЭГ.

## USING EEG TO OBJECTIFICATION DIAGNOSIS OF ATTENTION DEFICIT DISORDER IN CHILDREN

**B.M. VLADIMIRSKY, A.A. KOZHIN, A.E. TAMBIEV**

Southern Federal University, Ministry of Education of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

*Research and development of the syndrome of objective methods of diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a topical scientific and practical problems of Pediatric Neurology. Using discriminant analysis and spectral EEG frequency characteristics allowed absolutely reliably classify healthy children and children with ADHD both at rest and during intellectual activity. Model classification using indicators for effective frequency theta frequency bands and EEG alpha rhythms give better results than the models of the indicators of the power of these rhythms. The largest contribution to the discriminant function in children with ADHD make performance frequency EEG alpha rhythm.*

Keywords: discriminant analysis, attention deficit disorder, EEG.

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-31-38

Синдром дефицита внимания (СДВГ) представляет собой распространенное психоневрологическое расстройство у детей, приводящее к значительным негативным медико-социальными последствиям [Бадалян, Заваденко, Успенская, 1993; Wender, Shader, 1994; Синдром дефицита внимания..., 2007; Сиротюк, 2008; Гасанов, 2010; Заваденко, 2012]. Основной метод диагностики СДВГ в настоящее время – наблюдение. Вопрос о постановке диагноза СДВГ решает врач-невролог или психиатр после беседы с родителями и обследования ребенка, руководствуясь международными критериями МКБ-10 и DSM-IV-TR [Diagnostic and statistical..., 1994]. Для диагностики СДВГ разработаны также стан-

дартные опросники: рейтинговые шкалы для учителей или родителей CTRS и CPRS [Conners, 1970; Cowan, 2000], опросник Ахенбаха для родителей [Barcley, 1988], всеобъемлющая шкала для учителей ACTeRS [Ullmann, Sleator 1985], опросник SNAP-IV [Bussing et al., 2008]. Однако превалирование субъективных оценок наличия симптомов СДВГ во многих случаях приводит либо к отрицанию, либо к гипердиагностике данной патологии [Conners, 1970; Abibullaev, An. 2011; Trujillo-Orrego, Ibáñez, Pineda, 2012.]. Некоторое уточнение диагноза достигается с помощью психофизиологических тестов для оценки функции активного внимания и контроля реакции Т.О.В.А. [Introducing the Test..., 2015], Conner's CPT [Conners, 2000], ZOO [Тамбиев,

© Владимирский Б.М., Кожин А.А., Тамбиев А.Э., 2016.

2012]. Однако и в этих случаях отсутствие мотивации или волнение ребенка могут исказить результаты.

В связи с этим возникает необходимость в разработке объективных методов диагностики СДВГ. В первую очередь внимание было обращено на электроэнцефалограмму (ЭЭГ). Полученные в этом направлении результаты чрезвычайно разнородны и во многом зависят от используемых методов анализа ЭЭГ. В частности, D. Cowan [Cowan, 2000] не выявил у 95 % детей с СДВГ отличий от нормальной ЭЭГ. М.И. Лохов с соавт. [Лохов, Рубина, Фесенко, 2005] также отмечают, что в состоянии спокойного бодрствования показатели детей с СДВГ почти не отличались от нормы. Однако во время гипервентиляции, как эквивалента энергичной двигательной активности ребенка, возникали генерализованные вспышки ритмической активности в диапазоне частоты 4 Гц, что сопровождалось временным восстановлением полноценных кросскорреляционных связей теменно-затылочной зоны правого полушария с другими областями головного мозга. По данным же Л.С. Чутко [Чутко, 2007], у пациентов с нарушением внимания и гиперактивностью изменения на ЭЭГ, отражающие нарушение созревания таламо-корковых альфа-генераторов, наблюдаются в 33 % случаев. Различия в ЭЭГ здоровых детей и детей с СДВГ при интеллектуальном внимании были обнаружены Monastra, V.J. с соавт. [Monastra et al., 1999; Monastra, Lubar, Linden, 2001]. ЭЭГ детей с СДВГ характеризовалась чрезмерной медленной электрической активностью (4–7 Гц) и/или уменьшенной мощностью волн в диапазоне 12–21 Гц. Похожие результаты были получены Mazaheri A. с соавт. [Mazaheri et al., 2014], которые выявили различия в динамике альфа-волн у здоровых подростков и подростков с СДВГ с преобладанием невнимательности в процессе переработки визуальной информации, и бета-волн у подростков с СДВГ комбинированного типа. При всех достоинствах вышеприведенных методов диагностики их существенным недостатком являются неспецифические ЭЭГ-показатели (изменения

соотношения или выраженности частотных диапазонов ЭЭГ), которые широко варьируют у здоровых детей и могут встречаться при различных видах патологии функционирования мозга.

Целью настоящей работы являлся поиск нового объективного метода диагностики СДВГ на основании характеристик ЭЭГ как в покое, так и в процессе внимания.

### Методика исследования

В исследовании принимали участие 12 детей (11–13 лет) с диагнозом СДВГ, который был поставлен районной психолого-медико-педагогической комиссией и 12 практически здоровых детей того же возраста. От всех родителей было получено письменное информированное согласие на участие их детей в проводимом исследовании. Перед исследованием диагноз СДВГ уточнялся, родители заполняли опросник DSM-IV, для исследования были отобраны дети, набравшие как минимум по шкале гиперактивности девять и более баллов.

ЭЭГ регистрировалась компьютерным электроэнцефалографом-анализатором «Энцефалан-131-03» (Россия) с полосой пропускания усилителей 0,5–35 Гц. Биоэлектрическая активность мозга отводилась в 8 симметричных пунктах скальпа F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 международной системы «10–20» с помощью дисковых Ag/AgCl электродов. Использовался монополярный монтаж с референтными электродами на мочках ушей. Заземляющий электрод помещался в центре лба.

ЭЭГ регистрировалась в покое с закрытыми глазами, во время деятельности, требующей интеллектуального внимания (нахождение «лишнего» слова в группе из четырех зачитываемых слов), и во время деятельности, требующей сенсорного внимания (опознание редких слуховых стимулов – слуховые стимулы: тон 1000 Гц, 80 дБ, длит. 100 мс (сильный); тон 1000 Гц, 70 дБ, длит. 100 мс (слабый). Средний интервал между стимулами 4 с девиацией скважности 20 %). Сложность заданий была подобрана в соответствии с возрастом испытуемых. Во время выполнения заданий глаза также были закрыты.



Анализ ЭЭГ проводился с использованием программного обеспечения электроэнцефалографа «Энцефалан-131-03» и пакета «Statistica» (модуль «Дискриминантный анализ»). Предварительно, под визуальным контролем из записей ЭЭГ удалялись фрагменты с двигательными и миографическими артефактами. Затем проводился спектральный анализ ЭЭГ по ансамблям длиной 1024 отсчета с 50 %-ным перекрытием последовательных ансамблей. Общая длительность записей фоновой ЭЭГ была 50–60 с и около 100 с для записей при мобилизации интеллектуального внимания. По результатам спектрального анализа для ЭЭГ в покое и для ЭЭГ при интеллектуальном внимании рассчитывались средние значения спектральной мощности в тета- и альфа-частотных диапазонах ЭЭГ для каждого из восьми пунктов регистрации; средние частоты этих же ритмов; эффективная полоса частот (ЭПЧ) в диапазонах альфа- и бета-ритмов.

При вторичном анализе экспериментального материала полученные спектральные и частотные характеристики ЭЭГ использовались в качестве переменных для построения диагностических моделей в дискриминантном анализе. Такой анализ проводился стандартным методом с включением в модели всех отобранных переменных независимо от значения их толерантности. Рассматривались разные модели, состоящие из одних только значений мощности, из одних только значений средней частоты и ЭПЧ тета- и альфа-ритмов в различных пунктах отведения ЭЭГ, а также из комбинаций разных переменных. Модели использовались для классификации состояний покоя, сенсорного и интеллектуального внимания отдельно у здоровых детей, и у детей с СДВГ.

На заключительном этапе исследования была выбрана модель, дискриминантная функция которой безошибочно разделяла состояния покоя у здоровых детей и у детей с СДВГ. Затем из группы с СДВГ последовательно исключали данные одного ребенка и рассчитывали новую дискриминантную функцию. После этого данные снова возвращали в выборку как неизвестные данные и проводили классификацию. При

этом вычисляли процент правильно классифицированных неизвестных данных.

### Результаты и их обсуждение

Первая часть исследования была направлена на дифференциальную диагностику состояний покоя, сенсорного и интеллектуального внимания у детей с СДВГ.

При дискриминантном анализе спектральной мощности тета- и альфа-ритмов ЭЭГ в модель были включены все 16 переменных (средние значения двух ритмов в 8 пунктах отведения), однако характеристики качества дискриминации (лямбда Уилкса и толерантность) показали неудовлетворительное качество этой модели. Переменные плохо группировались по состояниям, частично перекрывали друг друга, так что классификация состояний внимания подростков в 25 % случаев была ошибочной.

При дискриминантном анализе частотных характеристик тета- и альфа-ритмов (за исключением частотных характеристик ЭЭГ затылочных областей, не включенных в модель из-за их очень низкой толерантности), было получено, что толерантность оставленных переменных также довольно низкая, однако такое же низкое значение лямбды Уилкса (0,051) говорит о гораздо лучшем качестве модели, чем в случае с использованием значений спектральной мощности ритмов ЭЭГ. Переменные хорошо группируются по состояниям, но расстояния Махаланобиса между центроидами групп видов внимания небольшие (от 17,9 до 28,4), поэтому области слегка перекрываются. При классификации только в одном случае состояние покоя было классифицировано неправильно.

Значительно лучший результат дал анализ модели из 33 переменных, куда, кроме уже использовавшихся, вошли показатели мощности тета- и альфа-ритмов в отведениях О1, О2, Р4 и частотные характеристики ЭЭГ в отведении О1 (рис. 1). При этом для лямбды Уилкса было достигнуто значение 0,0000029, а расстояния между центроидами групп были очень велики (от 7951,5 до 95245,4).

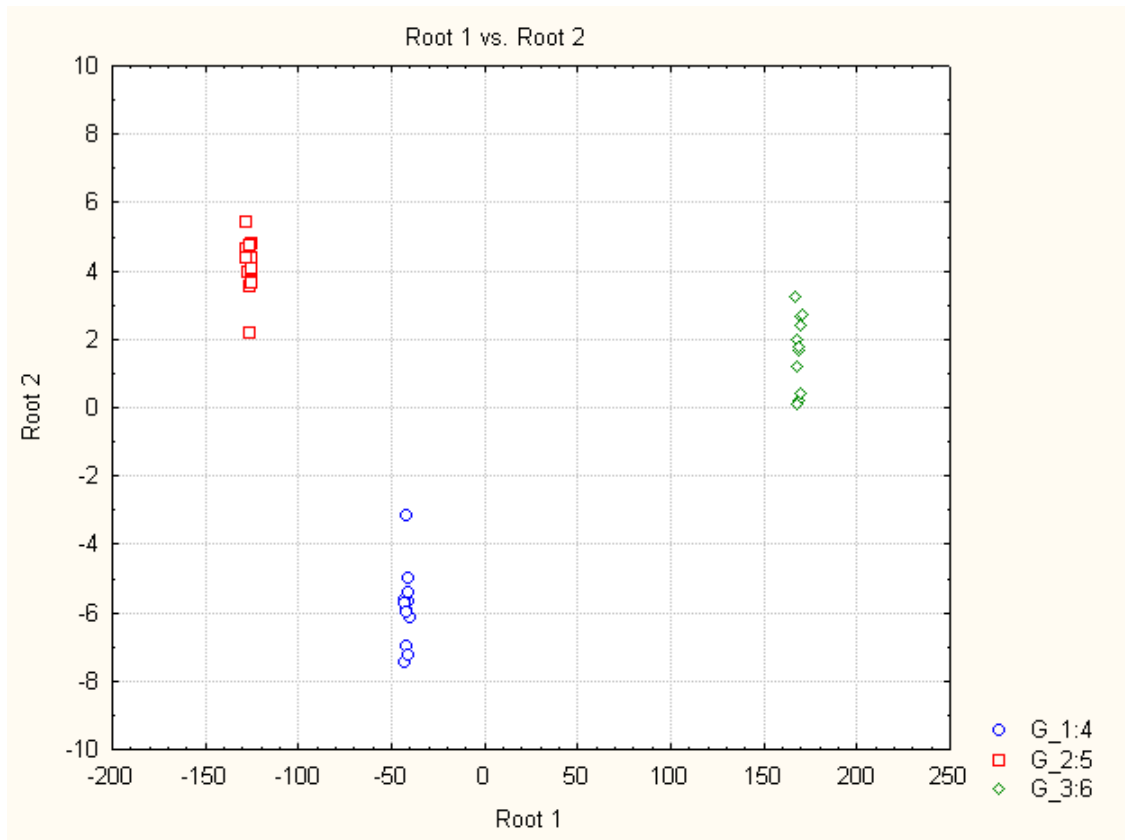


Рис. 1. Диаграмма рассеяния значений корней канонических функций частотных и мощностных характеристик ЭЭГ в покое и при разных видах внимания в группе детей с СДВГ: G\_1:4 – состояние покоя, G\_2:5 – интеллектуальное внимание, G\_3:6 – сенсорное внимание

На рис. 2 приведены диаграммы значений стандартизованных коэффициентов канонических корней первой и второй дискриминантной функций. На диаграмме видно, что самый большой вклад дают переменные 11 (P4 частота

альфа-ритма), 19 (C4 частота альфа-ритма), 23 (C3 альфа-ритма), 31 (F3 частота альфа-ритма). То есть в группе детей с СДВГ наибольший вклад в дискриминацию разных состояний вносят только показатели частоты альфа-ритма.

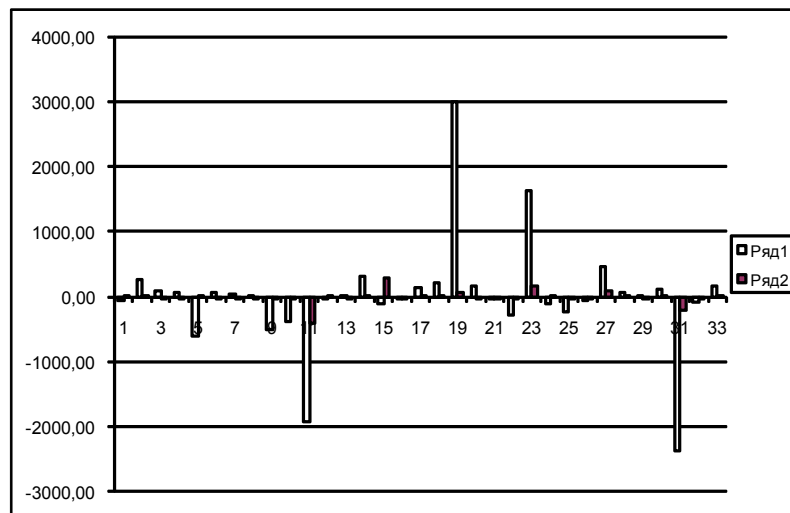


Рис. 2. Диаграммы значений стандартизованных коэффициентов канонических корней первой и второй дискриминантных функций: ряд 1 – первая дискриминантная функция; ряд 2 – вторая дискриминантная функция

Таким образом, дискриминантный анализ показал, что у детей с СДВГ на основе частотных и спектральных характеристик ЭЭГ удалось построить качественные диагностические модели, хорошо классифицирующие состояния покоя и внимания.

Вторая часть исследования была направлена на дифференциальную диагностику состояний покоя, сенсорного и интеллектуального внимания у здоровых детей и детей с СДВГ.

Модель, построенная из 33 переменных частотных и мощностных характеристик ЭЭГ для четырех групп: интеллектуальное внимание (здоровые дети), интеллектуальное внимание (дети с СДВГ), покой (дети с СДВГ), сенсорное внимание (дети с СДВГ) абсолютно надежно (апостериорная вероятность – 1.0) классифицирует все эти состояния (рис. 3).

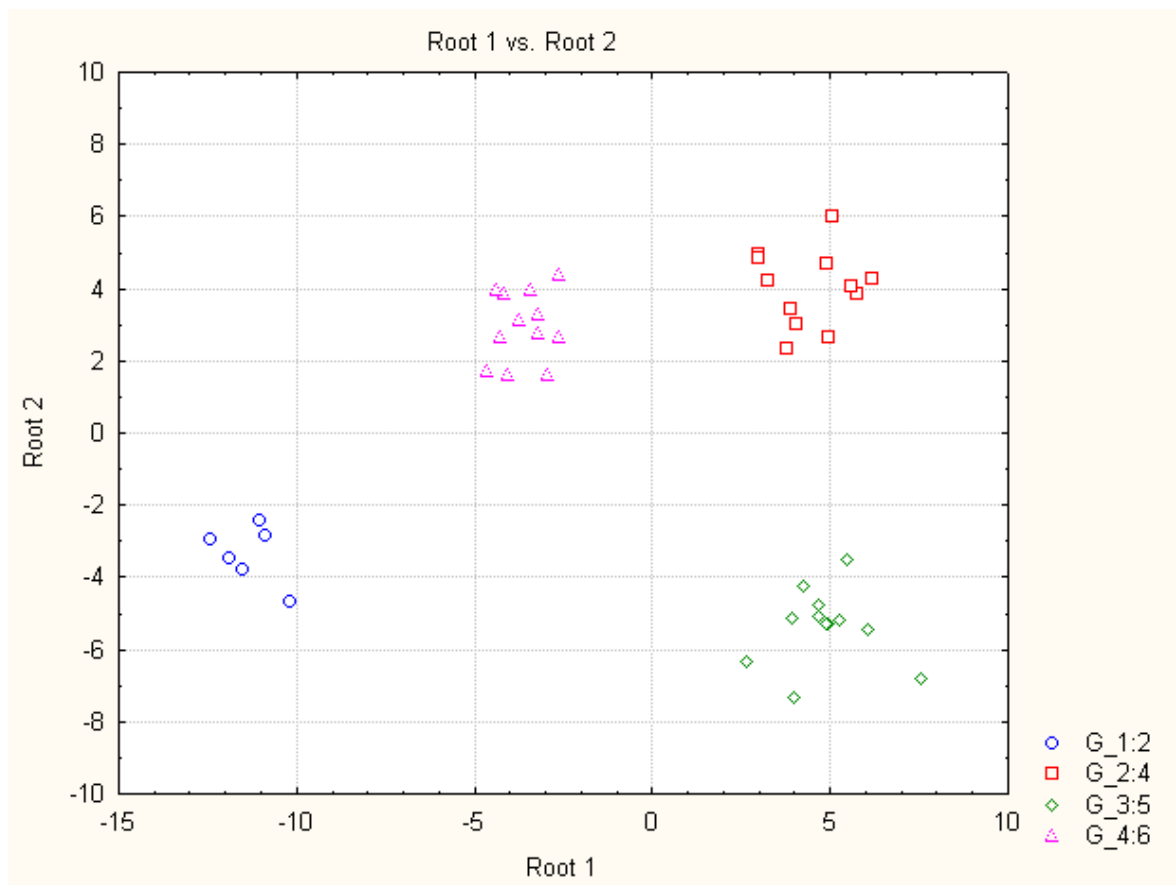


Рис. 3. Диаграмма рассеяния значений корней первой и второй канонических функций частотных и мощностных характеристик тета- и альфа-ритмов ЭЭГ у детей с СДВГ в покое, при интеллектуальном и сенсорном внимании и при интеллектуальном внимании у здоровых детей: G 1:2 – интеллектуальное внимание (здоровые дети); G 2:4 – покой (дети с СДВГ); G 3:5 – интеллектуальное внимание (дети с СДВГ); G 4:6 – сенсорное внимание (дети с СДВГ)

Следующим этапом исследования была проверка надежности диагностики синдрома дефицита внимания и оперативного контроля внимания. Для состояний покоя и интеллектуального внимания у здоровых детей, и для состояния интеллектуального внимания детей с СДВГ после предварительного анализа была выбрана модель из 26 переменных. Модель имела хорошее

качество (лямбда Уилкса: 0,00023, приближенное значение критерия Фишера  $F(52,4) = 5,032$ ). Расстояния Махаланобиса между центроидами областей были большими (от 304,82 до 527,95), а точки в областях располагались компактно (рис. 4). При классификации модель с единичной апостериорной вероятностью правильно классифицировала все эти состояния.

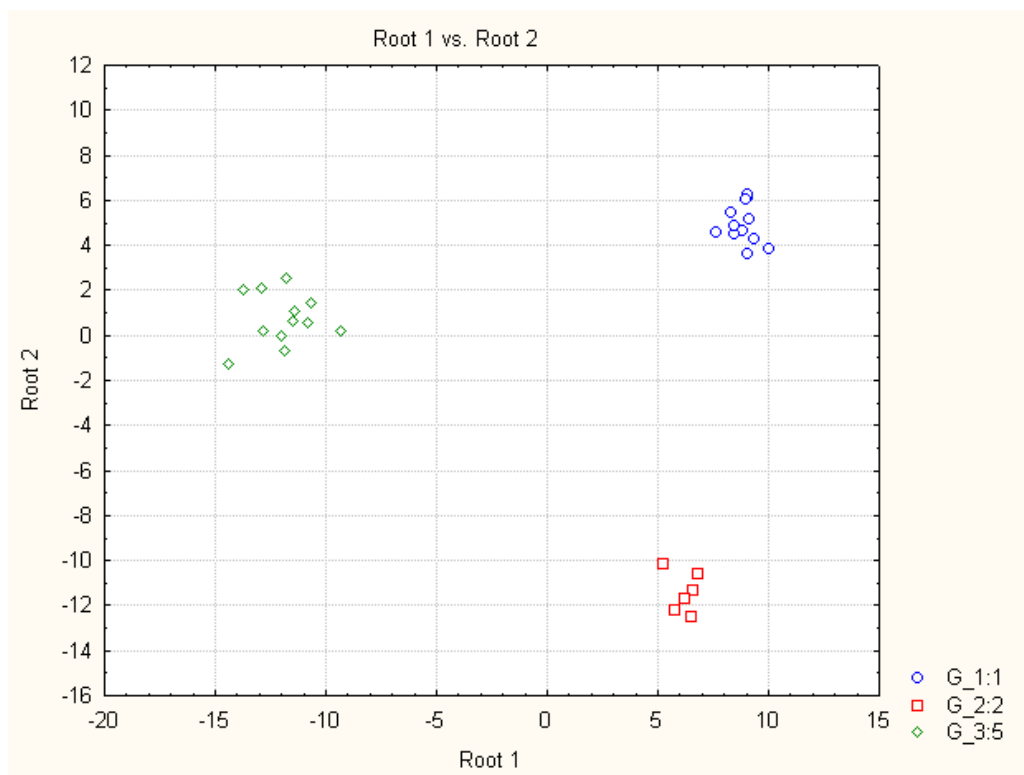


Рис. 4. Диаграмма рассеяния значений корней канонических функций частотных и мощностных характеристик тета- и альфа-ритмов ЭЭГ в отведении Р4 в покое и при интеллектуальном внимании у здоровых детей, и при интеллектуальном внимании у детей с СДВГ: G\_1:1 – покой здоровые дети G\_2:2 – интеллектуальное внимание здоровые дети G\_3:5 – интеллектуальное внимание дети с СДВГ

Затем из группы с СДВГ последовательно исключали данные одного ребенка и строили новую модель. После этого данные снова возвращали в выборку как неизвестные данные, и проводили классификацию. При реализации такого подхода один ребенок с СДВГ был отнесен к здоровым детям в состоянии интеллектуального внимания. После исключения данных этого ребенка из группы СДВГ с помощью модели, построенной только из частотных характеристик ЭЭГ левой теменной, центральных и лобных областей коры мозга таким же способом, оказалось возможным правильно диагностировать 100 % случаев здоровых детей и 92 % случаев детей с СДВГ.

Эта же модель была использована для классификации трех других групп состояний: состояния покоя у здоровых детей и детей с СДВГ, сенсорное внимание у здоровых детей. При анализе все случаи были правильно классифицированы (рис. 5).

К достоинствам метода следует отнести также небольшое количество электродов для реги-

страции ЭЭГ и короткое время, необходимое для проведения диагностической процедуры.

## Выводы

1. Спектральные и частотные характеристики ЭЭГ пригодны для построения диагностических моделей и могут быть использованы в качестве дополнительного метода объективизации диагностики СДВГ.

2. Спектральные и частотные характеристики ЭЭГ пригодны также для построения диагностических моделей для дифференциальной диагностики состояний покоя, сенсорного и интеллектуального внимания у детей с СДВГ.

3. Модели, построенные из показателей частоты и ЭПЧ тета- и альфа-ритмов ЭЭГ имеют более высокое качество, чем модели из показателей спектральной мощности этих ритмов.

4. Наибольший вклад в дискриминантные функции у детей с СДВГ, построенные по ЭЭГ от множества отведений, вносят показатели частоты альфа-ритма.

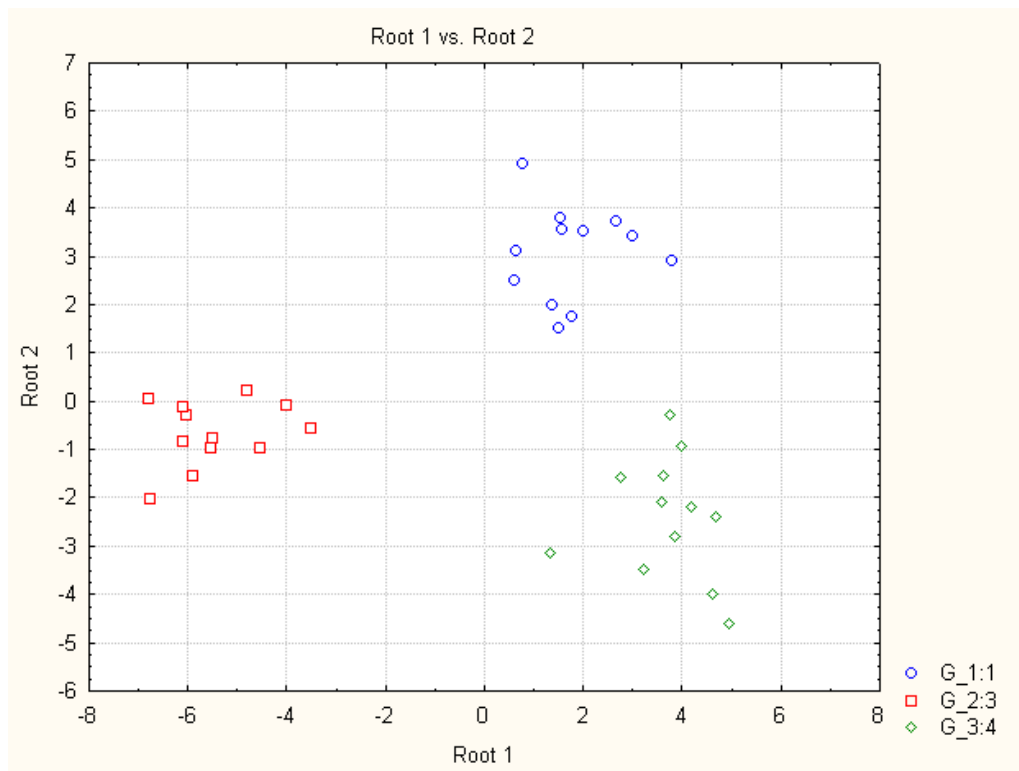


Рис. 5. Диаграмма рассеяния значений корней канонических функций частотных характеристик ЭЭГ и мощности тета- и альфа-ритмов в отведении P4 в покое у здоровых детей и детей с СДВГ, и при сенсорном внимании у здоровых детей: G\_1-1 – покой, здоровые дети; G\_2:3 – сенсорное внимание, здоровые дети; G\_3:4 – покой, дети с СДВГ

*Работа выполнена в при финансовой поддержке внутренних грантов ЮФУ № 213.01–07–2014/04ПЧВГ и № 213.01–2014/001ВГ.*

## Литература

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ): этиология, патогенез, клиника, течение, прогноз, терапия, организация помощи (экспертный доклад). М.: САФ. 2007; 64.

Бадалян ЛО, Заваденко НН, Успенская ТЮ. Синдромы дефицита внимания у детей. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 1993;3:74–90.

Гасанов РФ. Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания (обзор литературы). Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2010;1:4–9.

Заваденко НН. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии. 2012;7(1):54–62.

Лохов МИ, Рубина ЛП, Фесенко ЮА. Анализ особенностей электроэнцефалограммы у детей с синдромом нарушения внимания и гиперактивностью.

Обзор психиатрии и медицинской психологии им. ВМ. Бехтерева. 2005;2(2):27–38.

Сиротюк АЛ. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. М.: Сфера, 2008.

Тамбиев АЭ. Внимание у здоровых детей и детей с синдромом дефицита внимания (функциональная организация биоэлектрической активности мозга, диагностика, коррекция). Ростов н/Д: Изд-во ЮФУ, 2012.

Чутко ЛС. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. СПб: Хока, 2007.

Abibullaev B, An J. Decision Support Algorithm for Diagnosis of ADHD Using Electroencephalograms. J. Med. Syst. 2011;36: 2675–2688.

Barclay RA. Behavioural assessment of childhood disorders. Mash ED, Terdal LG, editors. N.Y., 1988; 69–104.

Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei Hou, Garvan C, Eyberg S [et al.]. Parent and Teacher SNAP-IV Ratings of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms: Psychometric Properties and Normative Ratings From a School District Sample. Assessment. 2008;15(3):317–328.

Conners CK & MHS Staff, editors. Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for

Windows Technical Guide and Software Manual. North Tonawanda (NY): Multi-Health Systems. 2000.

Conners CK. Symptom patterns in hyperkinetic, neurotic, and normal children. *Child Development*. 1970;41:667–682.

Cowan D. ADD 101 lecture series. Free ADD/ADHD Newsletter. July 24, 2000.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th ed. American psychiatric association. Washington, DC. 1994.

Introducing the Test of Variables of Attention (TOVA.). URL: <http://www.tovatest.com/> (дата обращения 04.03.2015)

Mazaheri A, Fassbender C, Coffey-Corina S, Hartanto T, Schweitzer J, Mangun G. Differential Oscillatory Electroencephalogram Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subtypes and Typically Developing Adolescents. *Biological Psychiatry*. 2014;76(5):422–429.

Monastra V, Lubar J, Linden M, VanDeusen P, Green G, Wing W, [et al.] Assessing attention deficit

hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: An initial validation study. *Neuropsychology*. 1999;13(3):424–433.

Monastra V, Lubar J, Linden M. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: Reliability and validity studies. *Neuropsychology*. 2001;15(1):136–144.

Trujillo-Orrego N, Ibáñez A, Pineda D. Diagnostic validity of attention deficit/hyperactivity disorder: from phenomenology to neurobiology (II). *REV. NEUROL*. 2012;54:367–379. PMID: 22403150.

Ullmann R, Sleator E. Attention Deficit Disorder Children with or without Hyperactivity: Which Behaviors Are Helped by Stimulants? *Clinical Pediatrics*. 1985;24(10):547–551.

Wender PH, Shader RI. Diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adults. In *Manual of Psychiatric Therapeutics*, ed. R. I. Shader, 2nd ed. Boston: Little, Brown. 1994.

УДК 612.821

## ТИПОЛОГИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИНАМИКИ ЭЭГ В ПРОЦЕССЕ ЭЭГ-БОС У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ

Б.М. ВЛАДИМИРСКИЙ<sup>1</sup>, А.А. КОЖИН<sup>1</sup>, А.Э. ТАМБИЕВ<sup>2</sup>

e-mail: bmv@krinc.ru

Южный федеральный университет Минобрнауки РФ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>1</sup> Кафедра биофизики и биокибернетики физического факультета ЮФУ<sup>2</sup> Академия биологии и биотехнологии ЮФУ

*Целью работы являлось выявление индивидуальных особенностей изменений выраженности основных ритмов ЭЭГ в процессе ЭЭГ-БОС у детей с синдромом дефицита внимания.*

*У 14 детей младшего школьного возраста с установленным диагнозом «синдром дефицита внимания с гиперактивностью» регистрировалась ЭЭГ во время 20 занятий курса ЭЭГ-БОС. Анализ результатов включал вычисление относительных значений мощности (ОЗМ) тета- (4-8 Гц) и бета1- (13-24 Гц) ритмов для каждого этапа ЭЭГ-БОС и периодов отдыха. Далее по ОЗМ тета- и бета1- ритмов ЭЭГ рассчитывался «индекс невнимательности» (отношение тета/бета). В последующем был проведен корреляционный анализ и рассчитан коэффициент регрессии зависимостей: ОЗМ тета-ритма от номера сессии; ОЗМ бета-ритма от номера сессии; отношения тета/бета (индекса внимания) от номера сессии.*

*Выявлено, что динамика ОЗМ тета- и бета- ритмов и их отношения в покое и во время тренировок в течение всего курса ЭЭГ-БОС имела различное направление у детей, показавших положительный эффект тренировки (снижение индекса): а) снижение ОЗМ тета-ритма и увеличение ОЗМ бета-ритма; б) снижение ОЗМ тета- и бета-ритмов; в) увеличение ОЗМ тета- и бета-ритмов. При этом наиболее часто (в 50 % случаев) наблюдалось снижение ОЗМ тета-ритма при одновременном увеличении ОЗМ бета-ритма.*

Ключевые слова: биологическая обратная связь (БОС), индекс невнимательности, синдром дефицита внимания, электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

## THE TYPOLOGY OF THE INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF EEG DYNAMICS IN THE PROCESS OF EEG BIOFEEDBACK IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT DISORDER

B.M. VLADIMIRSKY<sup>1</sup>, A.A. KOZHIN<sup>1</sup>, A.E. TAMBIEV<sup>2</sup>

Southern Federal University, Ministry of Education of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

<sup>1</sup> Department of Physics, SFU<sup>2</sup> Academy of Biology and Biotechnology, SFU

*The aim of the work was to identify the individual characteristics of changes in the severity of EEG basic rhythms in the EEG biofeedback in children with attention deficit disorder.*

*In 14 children of primary school age with an established diagnosis of "Attention Deficit Hyperactivity Disorder" EEG was recorded during the 20 lessons of the course of EEG biofeedback. Analysis of the results included a calculation of the relative power values (AUR), theta (4-8 Hz) and beta1- (13-24 Hz) rhythms for each stage of EEG Biofeedback and rest periods. Next on the AUR and theta EEG rhythms beta1- calculated "negligence index" (theta / beta ratio). Subsequently it conducted a correlation analysis, and regression coefficient is calculated dependencies: AUR theta rhythm of the session rooms; OZM beta rhythm of the session rooms; ratio theta / beta (attention index) from the session room.*

*It was found that the dynamics of AUR theta and beta rhythms and their relationship at rest and during exercise throughout the course of EEG biofeedback had a different direction in children, showing a positive effect of training (index decrease) in: a) reducing AUR theta rhythm and AUR increase beta-rhythm; b) decrease in AUR theta and beta-rhythms; c) increase AUR theta and beta rhythms. The most common (50% of cases) there was a decrease AUR theta rhythm while increasing AUR beta rhythm.*

Key words: biofeedback (BFB), the index of inattention, attention deficit disorder, electroencephalogram (EEG).

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-39-45

Эффективная помощь детям с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – актуальная мультимодальная задача, базирующаяся на медикаментозной и поведенческой терапии [Barkley 1990; Froehlich, 2007; Sonuga-Barke et al., 2013; Prasad et al., 2013; Kamp, Sperlich, Holmberg, 2014; Заваденко, 2014]. Одним из наиболее перспективных методов нормализации деятельности центральной нервной системы у детей с СДВГ является метод биологической обратной связи по параметрам электроэнцефалограммы (ЭЭГ-БОС). С помощью этого метода примерно в 70–80 % случаев [Ogrim, Kropotov, Hestad, 2012] удается направленно модифицировать ритмическую активность головного мозга, и, тем самым, оптимизировать функционирование его регуляторных систем. Дети с нарушениями внимания и гиперактивностью характеризуются более высокими уровнями отношения тета/бета по сравнению со здоровыми сверстниками [Mann et al., 1992; Тамбиев, 2012; Ogrim, Kropotov, Hestad, 2012]. Поэтому наиболее часто используемый протокол биоуправления предусматривает модификацию отношения мощности спектра ЭЭГ в высокочастотной области к мощности спектра в низкочастотной области [Monastra, Lubar, Linden, 2001; Duric et al., 2012; Ogrim, Kropotov, Hestad, 2012]. Критериями эффективности метода, как правило, являются отчеты родителей и педагогов, результаты психодиагностического исследования внимания и изменение соотношения тета/бета частот ЭЭГ в результате тренировки. Из этих трех критериев только последний объективно характеризует результат нейротерапии. Но, при этом, остаются неясными весьма важные для понимания механизмов и практической эффективности ЭЭГ-БОС вопросы, за счет каких именно частотных диапазонов происходят изменения соотношения регулируемых параметров ЭЭГ, и каковы индивидуальные особенности наблюдаемых в процессе ЭЭГ-БОС изменений. Выяснению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

### Методика исследования

В исследовании приняли участие 13 детей (мальчиков) в возрасте от 8 до 11 лет с диагнозом СДВГ, который был поставлен районной психолого-медико-педагогической комиссией.

От всех родителей было получено письменное информированное согласие на участие их детей в проводимом исследовании. Перед исследованием диагноз уточнялся, родители заполняли опросник DSM-IV [American Psychiatric Association..., 2013], для ЭЭГ-БОС были отобраны дети, набравшие как минимум по шкале гиперактивности девять и более баллов. После окончания курса коррекции родители заполняли анкету, касающуюся изменений в поведении и успеваемости детей. Исследование проводилось при информированном добровольном согласии родителей и самих детей. Во время исследования никто из обследуемых не принимал психостимуляторов и антидепрессантов.

Нейрофизиологическая коррекция с использованием ЭЭГ-БОС проводилась с помощью психофизиологического реабилитационного комплекса «Реакор» («Медиком» Россия). Для проведения тета/бета БОС-тренинга был использован электрод, располагающийся над сенсомоторной зоной левого полушария (С3). Ребенок находился в кресле на расстоянии 0,5 м от монитора. ЭЭГ регистрировалась компьютерным электроэнцефалографом анализатором «Энцефалан-131-03» («Медиком», Россия) с полосой пропускания усилителей 0,5–35 Гц. Перед тренировкой с целью создания базы данных для сравнения записывалась ЭЭГ в покое в 8 симметричных пунктах скальпа F3, F4, С3, С4, P3, P4, O1, O2 международной системы «10–20» с помощью дисковых Ag/AgCl электродов. Использовался монополярный монтаж с референтными электродами на мочках ушей. Заземляющий электрод помещался в центре лба.

Тета/бета тренировка включала 3 этапа по 4 минуты, период отдыха между которыми составлял 2 минуты. В качестве биологической обратной связи был использован столбиковый индикатор «аквариум с водой». Уровень воды в аквариуме повышался, когда соотношение мощности тета-ритма к мощности бета-ритма уменьшалось. Ребенок должен был попытаться управлять этим уровнем, и поддерживать его на максимальной высоте, произвольно воспроизводя нужное для этого состояние.

Первичный анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения электроэнцефалографа «Энцефалан-131-03». Предварительно, под визуальным контролем

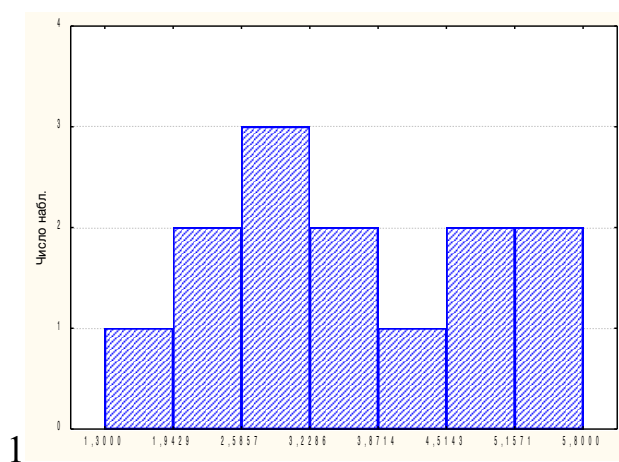


из записей ЭЭГ удалялись фрагменты с глазо-двигательными и миографическими артефактами. Спектральный анализ Фурье проводился по ансамблям отсчетов ЭЭГ длиной 1024 отсчета с 50 %-м перекрытием последовательных ансамблей. Рассчитывались относительные значения мощности (ОЗМ) тета- (4–8 Гц) и бета1- (13–24 Гц) ритмов для каждого этапа ЭЭГ-БОС и периодов отдыха. Далее по ОЗМ тета- и бета1-ритмов ЭЭГ рассчитывался индекс невнимательности (отношение тета/бета) [Monastra et al., 1999].

Дополнительный анализ результатов осуществлялся с помощью пакета статистических программ «Statistica». Были рассчитаны основные статистики, построены гистограммы и уравнения регрессии: ОЗМ тета- и бета-ритма от номера сессии, а также, отношения тета/бета от номера сессии.

### Результаты и их обсуждение

На начальном этапе анализа с использованием ОЗМ для каждого из детей, принявших участие в исследовании, были найдены средние значения



чения индекса невнимательности для состояний покоя, предшествовавших тренировкам, и всех тренировочных сессий (таблица).

Средние значения индекса невнимательности (тета/бета)

Шифр обследуемого	Индекс тета/бета до ЭЭГ-БОС	Индекс тета/бета после ЭЭГ-БОС
А.	4,85*	5,62*
Б.	2,72	2,98
В.	1,30	1,87
Г.	5,52*	6,55*
З.	5,80*	5,37*
К1.	3,82	3,60
К2.	4,70*	5,66*
К3.	3,20	2,76
Н.	2,45	2,75
С.	2,73	2,59
Т.	4,28	4,22
Ф1.	3,03	3,71
Ф2.	3,38	3,31

Примечание: \* – индексы, попадающие в возрастной диапазон индексов Любара.

Для этих средних значений были построены гистограммы индекса невнимательности (рис. 1).

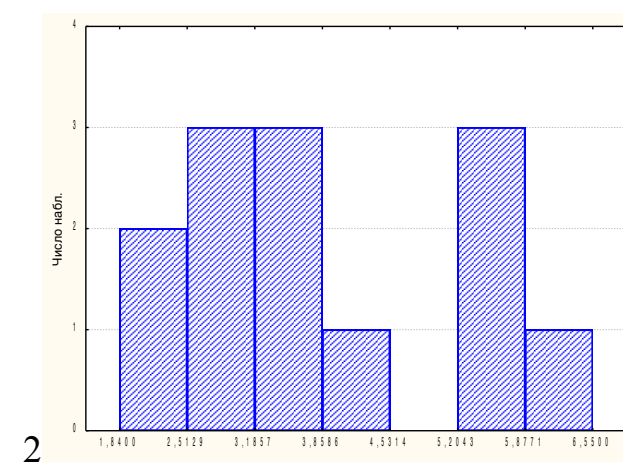


Рис. 1. Гистограмма значений индекса невнимательности до (1), и после ЭЭГ-БОС (2)

Аппроксимация этих гистограмм непрерывными кривыми и расчеты для них эксцессов [Владимирский, Горстко, Ерусалимский, 2008] показали, что эти кривые являются бимодальными, а составляющие их распределения включают в себя 4 и 9 рассчитанных средних значений. Четыре больших значения, как до ( $\bar{x}=5,2\pm 0,26$ ), так и после проведения ЭЭГ-БОС ( $\bar{x}=5,7\pm 0,34$ ) соответствуют показателям, приводимых Лю-

баром для детей с СДВГ [Lubar, Lubar, 1999]. Остальные 9 – статистически значимо меньше ( $p<0,05$  по критерию Стьюдента), соответственно  $\bar{x}=2,9\pm 0,29$  и  $\bar{x}=3,0\pm 0,27$ .

Как следует из приведенных значений и исходя из существующих представлений, эффект ЭЭГ-БОС по показателю невнимательности для выделенных групп в среднем отсутствует. Более того, наблюдается небольшое (3–9 %) уве-

личение этого показателя. Однако если рассматривать индивидуальные результаты для каждого ребенка по отдельности, то картина существенно меняется. В группе из девяти детей с исходно невысокими индексами невнимательности уменьшение этого индекса наблюдается у пяти. И хотя эти уменьшения также незначи-

тельны (от 6 до 16 %), важно то, что тенденция к уменьшению по виду уравнений регрессии наблюдается на протяжении всего периода тренировок, а повышение значения индекса встречается у этих испытуемых не более чем один раз для следующих друг за другом тренировок.

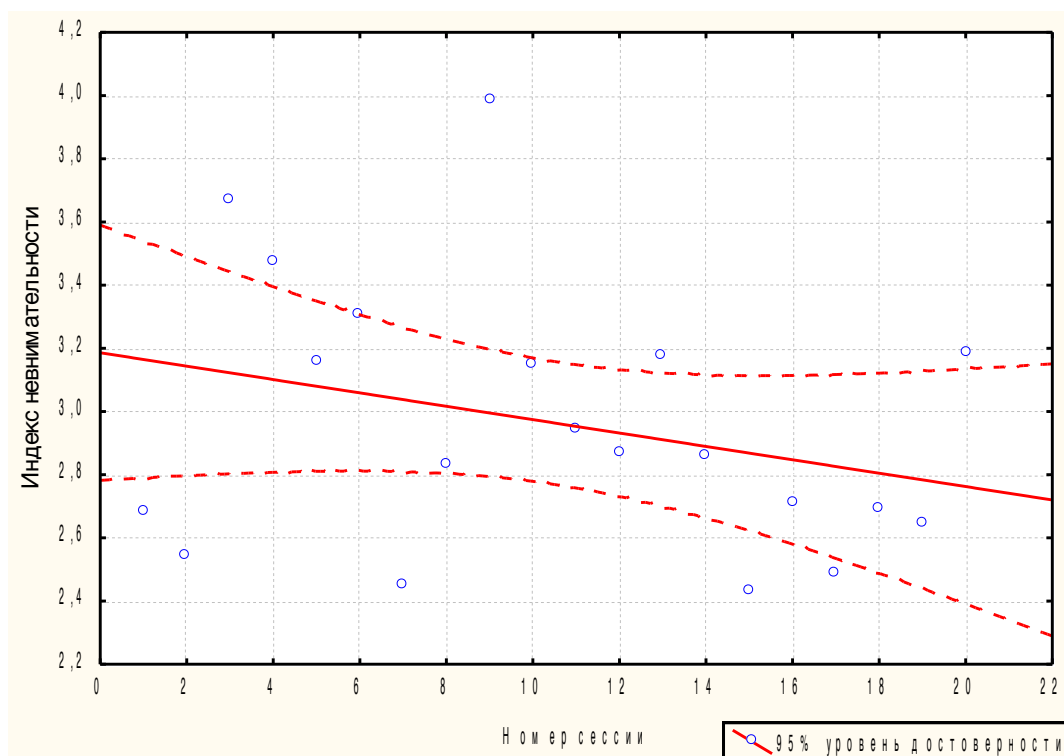


Рис. 2. Зависимость индекса невнимательности от номера ЭЭГ-БОС сессии в процессе тренировки (обследуемый КЗ)

Существенным является также и то, что уменьшения индекса невнимательности, достигаемые в ходе отдельной сессии, в основном, сохраняются и к началу последующих тренировок. Таким образом, можно предположить, что увеличение числа тренировок до 30–40 может привести к более существенному снижению индекса невнимательности.

Еще у двух детей, участвовавших в исследовании, несмотря на увеличение в среднем для всех тренировок индекса невнимательности, тенденция к уменьшению наблюдается у одного ребенка для первых 10 тренировок, а для другого – для последних. С учетом этого можно утверждать, что эффект ЭЭГ-БОС сугубо индивидуален. В частности, нельзя исходить из некоторых стандартных значений числа тренировок,

их число должно корректироваться исходя из результатов расчетов индекса невнимательности для каждой очередной тренировки.

В группе из четырех детей с исходно высоким уровнем невнимательности только у одного было отмечено уменьшение этого индекса на 9 % в ходе ЭЭГ-БОС.

Как было указано выше, индекс невнимательности представляет собой дробь, в числителе которой стоит ОЗМ тета-ритма, а в знаменателе – ОЗМ бета-ритма. Исходя из литературных данных [Пономарев и соавт., 2004; Monastra et al., 2005; Трушина и соавт., 2012] ожидалось снижение ОЗМ тета-ритма и рост ОЗМ бета-ритма. В нашем исследовании изменения достигались разнообразными комбинациями динамики значений числителя и знаменателя. Направ-

ленность изменений ОЗМ тета- и бета-ритмов оценивалась по уравнениям регрессии, построенным по показателям ОЗМ этих ритмов в зависимости от номера тренировки. У 31 % детей после курса ЭЭГ-БОС наблюдалось снижение ОЗМ тета- и увеличение ОЗМ бета- ритмов, по-видимому, это наиболее положительный вариант эффективности тренировки. У 23 % детей отмечено снижение как тета-, так и бета-ритмов. Индекс невнимательности при этом не меняется, так как уменьшение выраженности тета-ритма сопровождается уменьшением выраженности бета-ритма ЭЭГ. Но положительный эффект тренировки тем не менее имеет место быть за счет снижения выраженности медленноволновой активности. У 23 % детей отмечено уве-

личение как тета-, так и бета-ритмов. Индекс невнимательности при этом может несколько снижаться, несмотря на увеличение медленноволновой активности за счет большего увеличения бета-ритма. Положительный эффект тренировки в этих случаях вызывает сомнения. У 15 % наблюдалось увеличение ОЗМ тета- и снижение ОЗМ бета-ритмов. Вероятной причиной таких изменений может быть избыточное напряжение ребенка во время ЭЭГ-БОС.

Следует отметить, что для испытуемых, для которых получены максимальные значения уменьшения индекса невнимательности, наблюдается уменьшение ОЗМ тета-ритма, одновременно с увеличением ОЗМ бета-ритма (рис. 3).

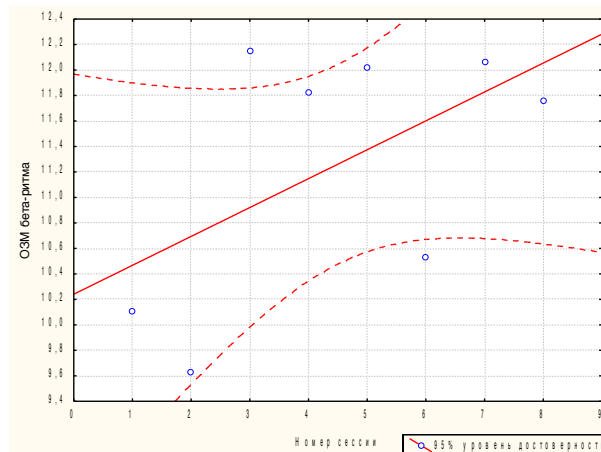
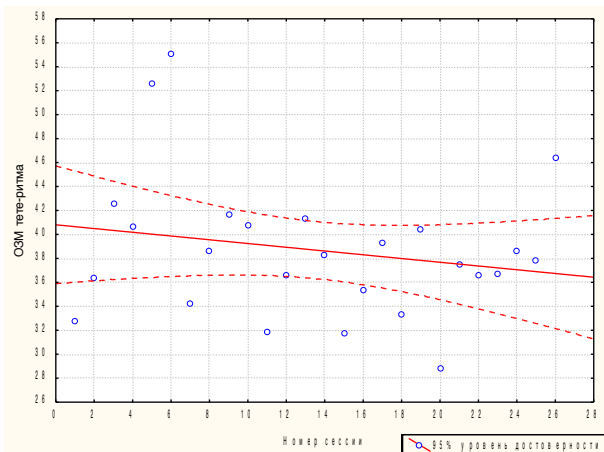


Рис. 3. Зависимость ОЗМ тета- и бета-ритма от номера ЭЭГ-БОС-сессии (обследуемый С.)

Анализ направленности изменений составляющих индекса тета/бета в покое у детей, обнаруживших эффект тренировки, показал, что у 50 % детей наблюдалось одновременное снижение ОЗМ тета- и увеличение ОЗМ бета-ритмов, у 25 % детей – снижение ОЗМ как тета-, так и бета-ритмов, причем ОЗМ бета-ритма снижалось в несколько раз меньше, чем ОЗМ тета-ритма. У 25 % детей наблюдалось увеличение ОЗМ как тета-, так и бета-ритмов, но увеличение ОЗМ бета-ритма было в несколько раз больше, поэтому происходило снижение, а не увеличение индекса тета/бета. Тенденция же к увеличению ОЗМ тета-ритма и снижению ОЗМ бета-ритма среди них, естественно, не обнаружилась. Во время проведения ЭЭГ-БОС тенден-

ция была аналогична, за исключением того, что только у 1 ребенка наметилась тенденция к снижению ОЗМ обоих ритмов, и у 1 ребенка не выявлено никаких тенденций в изменении составляющих индекса невнимательности.

Выявленные различия, вероятно, отражают специфические нарушения механизмов СДВГ [Агрис и соавт., 2012]. Так, слабость процессов поддержания тонуса и бодрствования проявляется в форме дефицита общего уровня активации и поддержания нейродинамического баланса процессов возбуждения и торможения. Замедление передачи импульсов по таламокортикальным путям приводит к преобладанию низкочастотной активности в ЭЭГ. Неокортикальный тета-ритм отражает тормозные состо-

яния ЦНС, а бета-активность – генерализованные влияния на кору со стороны восходящей РФ. Поэтому снижение ОЗМ тета- при одновременном увеличении ОЗМ бета-ритма в результате ЭЭГ-БОС можно рассматривать как проявление оптимизации процессов поддержания тонуса и бодрствования у детей с СДВ. Слабость процессов программирования, регуляции и контроля в результате недостаточной сформированности управляющих функций, обеспечиваемых префронтальными отделами мозга, проявляется в форме проблем произвольного отторжения импульсивности и нисходящего коркового контроля движений. Поэтому одновременное увеличение ОЗМ тета- и бета-ритмов в результате ЭЭГ-БОС можно рассматривать как проявление динамики фронто-стриатумных взаимодействий у детей с СДВГ. Так как наиболее часто встречается сочетанная (комбинированная) форма СДВГ [American Psychiatric Association..., 2013], то именно этим обстоятельством могут быть объяснены все остальные варианты динамики ОЗМ тета- и бета-ритмов в результате ЭЭГ-БОС.

Анкетирование родителей после окончания ЭЭГ-БОС коррекции показало, что, по их мнению, у всех детей, принимавших участие в исследовании, улучшились внимание и школьная успеваемость. Дети стали усидчивее выполнять домашние задания, спокойнее вести себя и меньше отвлекаться во время уроков. Побочные эффекты и осложнения зафиксированы не были. Субъективные утверждения родителей мы относим по большей части к установочным ожиданиям, и считаем, что объективным критерием успеха ЭЭГ-БОС у детей с СДВГ может быть только определение динамики индекса невнимательности.

### Заключение

Динамика ОЗМ тета- и бета- ритмов и их отношения в покое и во время тренировок в течение всего курса ЭЭГ-БОС имела различное направление у детей, показавших положительный эффект тренировки (снижение индекса): а) снижение ОЗМ тета-ритма и увеличение ОЗМ бета-ритма; б) снижение ОЗМ тета- и бета-ритмов; в) увеличение ОЗМ тета- и бета-ритмов.

Доминирующей тенденцией является снижение ОЗМ тета-ритма и увеличение ОЗМ бета-ритма. У показавших эффект тренировки детей эта тенденция наблюдается в 50 % случаев. Полученные результаты дают основание предполагать, что для оптимизации коррекции СДВ в каждом случае следует использовать индивидуальные протоколы ЭЭГ-БОС.

Количество сеансов, необходимых для уменьшения индекса невнимательности, и величина этого уменьшения индивидуальны в каждом отдельном случае и зависят, прежде всего, от характера патологии и мотивации ребенка. Минимальное количество занятий, приведших к уменьшению индекса невнимательности на 25 %, равно восьми. Максимальное уменьшение индекса невнимательности в результате ЭЭГ-БОС составило 50 %.

Динамика отношения «тета/бета» ЭЭГ у одних и тех же испытуемых во время ЭЭГ-БОС и в покое совпадает в 92 % случаев, что свидетельствует о сохранении эффекта тренировки во времени.

*Работа выполнена в при финансовой поддержке внутренних грантов ЮФУ № 213.01-07-2014/04ПЧВГ и № 213.01-2014/001ВГ.*

### Литература

Агрис АР, Егорова ОИ, Матвеева ЕЮ, Романова АА. Нейропсихологические и нейрофизиологические исследования вариантов синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Современная зарубежная психология, 2012;1:6-19.

Владимирский БМ, Горстко АБ, Ерусалимский ЯМ. Математика. Общий курс. М.: «Лань». 2008. 960 с.

Заваденко НН. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в диагностике и лечении. Вестн. Северного (Арктического) федерального ун-та. Серия: Медико-биологические науки, 2014;1:31-39.

Пономарев ВА, Кропотов ЮД, Никишена ИС, Гринь-Яценко ВА. Топография изменений спектральной мощности ЭЭГ в ходе сеанса биологической обратной связи по бета-ритму. Физиол. человека. 2004;4:19-25.

Тамбиев АЭ. Внимание у здоровых детей и детей с синдромом дефицита внимания (функциональная организация биоэлектрической активности мозга, диагностика, коррекция). Ростов н/Д: Изд-во ЮФУ, 2012.

Трушина ВН, Константинов КВ, Фесенко ЕВ, Клименко ВМ. Биоакустическая коррекция для лечения детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Метод. рекомендации для врачей и психологов. СПб.: СПбГПИМА; 2012.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). 2013; Arlington: American Psychiatric Publishing; 59–65. ISBN 0890425558.

Barkley RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: Guildford Press, 1990.

Duric NS, Assmus J, Gundersen D, Elgen IB. Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry* 2012;10.1186/1471-244X-12-107.

Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007;161; 857–864. doi:10.1001/archpedi.161.9.857.

Kamp CF, Sperlich B, Holmberg HC. Exercise reduces the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and improves social behaviour, motor skills, strength and neuropsychological parameters. *Acta Paediatr.* 2014;103 (7): 709–714. doi:10.1111/apa.12628. PMID 24612421.

Lubar JF, Lubar JO. Neurofeedback assessment and treatment for attention deficit/hyperactivity disorders. In: Introduction to quantitative EEG and Neurofeedback. Eds.: Evans JR. & Abarbanel A., Academic Press; 1999. p. 103–143.

Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder controlled

study with clinical implications. *Pediatr. Neurol.* 1992;8:30–37.

Monastra SL, Linden M, Lubar JF, Gruzelier J, La Vaque TJ. Electroencephalographic Biofeedback in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 2005;30;2. DOI: 10.1007/s10484-005-4305-x.

Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, Van Deusen P, Green G, Wing W [et al.] Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: An initial validation study. *Neuropsychology.* 1999;13(3):424–10.

Monastra VJ, Lubar JF, Linden M. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology.* 2001;15;11:136.

Ogrim G, Kropotov J, Hestad K. The QEEG theta/beta ratio in ADHD and normal controls: Sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Research.* 2012;198;3:482–487.

Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, Grainge M, Stanton W, Sayal K. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2013;22 (4): 203–216 doi:10.1007/s00787-012-0346-x. PMID 23179416.

Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M [et al.] Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*, 2013;170 (3): 275–289. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070991. PMID 23360949.

УДК 37.04

**ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К БОЛЕЗНЯМ И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ****М. Р. АРПЕНТЬЕВА**

mariam\_rav@mail.ru

Калужский государственный университет

*Статья посвящена рассмотрению проблем особенностей отношения к болезням и ограничениям здоровья разных групп людей, а также стратегиям их реабилитации. Особое внимание уделяется пониманию как ведущему модусу продуктивного осмысления проблем здоровья и их преобразования, важного компонента оздоровления и исцеления человека и его отношений с собой и миром. Рассматриваются два модуса понимания себя и мира, а также своего здоровья и болезней: самоактуализирующийся, активный и беспомощно-пассивный, их источники и последствия для здоровья человека и его жизни в целом. Отмечается, что неприятие и непонимание себя и мира является основной психологической причиной болезней. Оно приводит к возникновению острых и, при неумении человека понимать себя и мир, хронических нарушений психического и соматического здоровья. Реализация своих потенциалов и полноценное функционирование, связанное с глубоким и всесторонним пониманием себя и мира – основа здоровья человека. Профилактическая и реабилитационная работа с больными, поэтому, должна быть направлена на помощь в осмыслении себя и мира как развивающихся, гармоничных и имеющих множество возможностей, а не только ограничений.*

Ключевые слова: болезни, здоровье, психосоматические нарушения, психические нарушения, понимание, реабилитация, внутренняя картина болезни, внутренняя картина здоровья, самоактуализация, выученная беспомощность, латентная агрессия.

**ACTIVE AND PASSIVE PATIENTS RELATIONSHIP TO DISEASE AND REHABILITATION PROBLEMS****M. R. ARPENTIEVA**

K.E. Tsiolkovsky Kaluga state University

*The article is devoted to problems of features of the relation to disease and disability groups, as well as strategies for their rehabilitation. Special attention is paid to understanding how to lead productive modus understanding of health issues and their conversion is an important component of recovery and healing of man and his relationship with oneself and the world. Discusses two mode of understanding ourselves and the world, as well as their health and disease: self-actualized, active and helplessly passive, their sources and effects on human health and life in General. It is noted that the rejection and misunderstanding of ourselves and the world is a fundamental aspect of disease and is associated with the occurrence of chronic mental and physical health, and the realization of their potentials and fully functioning is the basis of human health. The rejection of the development and implementation of its mission, the host understanding of themselves and of the world are latent aggression, which, in turn, causes semantic distortion in the relationship itself and the world, feelings of helplessness and self- nonefficacy, leads to disease, which are used to further failures of development: a "cycle of disease". Preventive and rehabilitation work with patients, therefore, should be aimed at assistance in understanding ourselves and the world developing, harmonious and with a lot of opportunities, not just constraints.*

Keywords: disease, health, psychosomatic disorders, mental disorders, understanding, rehabilitation, internal picture of the disease, perception of health, self-actualization, learned helplessness, latent aggression.

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-46-54

**Введение**

Ведущий аспект продуктивного осмысления болезней и иных проблем физического и психологического здоровья, их продуктивного преобразования, важный компонент общего оздоров-

ления и исцеления человека и его отношений с собой и миром, – глубокое и всестороннее понимание себя и окружающего мира, позволяющее правильно и точно определять суть нарушений и, таким образом, выбирать пути исправления ошибок жизнедеятельности. Отношения с собой и миром имеют ряд основных качествен-

ных характеристик или особенностей: принятие и непринятие себя и мира, отчуждение или эмпатия по отношению к себе и миру, искренность и неискренность по отношению к себе и миру, – а также ряд структурно-функциональных особенностей: гармоничности или дисгармоничности, продуктивности или деструктивности, симметричности или асимметричности отношений к себе и к миру. Не принимающие, отчуждённые, неискренние и, вместе с тем, дисгармоничные, непродуктивные и асимметричные отношения ведут к непониманию происходящего. Непонимание себя и мира является основной психологической причиной болезней. Оно приводит к возникновению острых и, при неумении человека понимать себя и мир, хронических нарушений психического и соматического здоровья. Анализ самых разных источников показывает, что существуют два основных, ответственных за здоровье и продуктивное лечение, модуса понимания себя и мира, а также своего здоровья и болезней: самоактуализирующийся, активно-поисковый и воспроизводящий, беспомощно-пассивный [Авдеев, 2005; Александров, 2009; Ассаджиоли и соавт., 1994; Гуманистический подход..., 1998; Гнездилов, 1995; Гурович, Ньюфельдт, 2007; Лэнгле, 2014; Полищук, 2010; Попов, Вид, 2000; Саймонтон, Саймонтон, 1994; др.].

Реализация своих потенциалов и полноценное функционирование, связанное с глубоким и всесторонним пониманием себя и мира при активном, поисковом отношении к проблемным ситуациям разного типа, включая болезни – основа здоровья человека. Отказ от развития и реализации своего предназначения, принимающего осмысления себя и мира, вызывают открытую, осознаваемую а затем и подавленную, ушедшую в подсознание, так называемую латентную или пассивную агрессию, которая, в свою очередь, вызывает смысловые искажения в отношениях с собой и миром, переживания беспомощности и самонезэффективности, ведет к болезням и превращению острых болезней в хронические, которые в дальнейшем используются для «обоснования» следующих пассивно-агрессивных отказов от развития, в том числе в форме самообвинений, недовольства собой, а также недовольства жизнью: формируется замкнутый «круг болезней», выхо-

да из которого не может найти ни сам человек, ни врач, ни психолог. Профилактическая и реабилитационная работа с больными, поэтому, должна быть направлена на помощь в осмыслении себя и мира как развивающихся, гармоничных и имеющих множество возможностей, а не только ограничений.

В работах А. Кемпински и ряда других исследователей [Кемпински, 1998; Франкл, 1990] отмечается, что лишенный возможности в полной мере осознавать происходящее, не обладающий «разбуженным сознанием» человек (например, принужденный автоматически выполнять приказы охранников в концлагере или тюрьме) гибнет намного быстрее, чем те, кто демонстрирует незаурядную волю и способности к осмыслению себя и своих поступков, интенций и поступков других людей. «Воля к смыслу», пониманию себя самого и других людей способна вернуть человека из психопатического в здоровое состояние, в режим «нормального» функционирования. Пересмотр жизненных условий, образа жизни человека, в свою очередь, часто ведет к психологическому и физическому оздоровлению человека: самоубийца проходит через «второе рождение», безнадежный раковый больной, принимая себя самого и мир как данность, получает шанс на исцеление, осознавая, что для того, чтобы справиться с болезнью, ее не надо ненавидеть – «достаточно ее понимать» и «если человек смог способствовать ее возникновению, то может способствовать и излечению». Трансляция этих установок является центральным моментом оказания эффективной медицинской и психотерапевтической помощи больному человеку. Характер организации индивидуального опыта субъекта оказывает значимое влияние на выбор стратегии поведения и образ жизни человека в целом. Так, излишне клишированное и стереотипизированное восприятие себя и мира, приводящее к потере познавательного и ценностного интереса к другим людям и самому себе, снижению толерантности к ситуациям неопределенности, превращению мира в «обыденный и известный», «понятный» – «открытую книгу» – часто сопутствует психологическому и физическому, физиологическому старению человека, возникновению болезней «духа и тела». Таким образом, осмысленность жизни – условие ее полноты и психофизического благополучия

личности. Понимание особенностей функционирования различных уровней человека (уровня ощущений, соматического уровня; уровня осознания, психического уровня; уровня выражения – поведенческого) выступает важным фактором достижения их конгруэнтного взаимодействия. Снятие «блоков» и «фасадов» на пути конгруэнтного осознания и выражения глубинных человеческих переживаний и интенций выступает как значимое условие человеческого здоровья и взросления. Умение «слушать» свое тело, разговаривать с ним, относиться как к «собеседнику», отдельному «голосу», части личности, заслуживающему, как и все остальные компоненты нашего «Я», «всей нашей любви и принятия», вера в возможности его изменения и выздоровления, доверие к своему внутреннему голосу, интуиции – важное условие выздоровления и физического совершенствования человека. Таким образом, внутренняя картина болезни и здоровья – тесно связаны с более общими и значимыми отношениями – к себе и миру, «внутренними картинками» себя и мира. От того, каким будет это отношение: активным, творческим, жизнеутверждающим или пассивным, репродуктивным и отрицающим жизнь, зависит как общее состояние и судьба человека, так и его способность справляться с трудными жизненными ситуациями, включая болезни.

### **Понимание себя и мира как экзистенциальный выбор**

Понимание себя и мира – экзистенциальный выбор: быть или казаться, быть свободным или «как все», жить или притворяться живым, идти к себе или от себя, к людям или от людей и т.д. Каждый человек осознает возможность этого выбора, однако не всегда склоняется к «очевидно» правильному. В работах экзистенциально-гуманистического направления многочисленными авторами, начиная с А.Маслоу, описан интересный вид защиты – защиты от развития, с которым связана огромная доля болезней души и тела, самоограничение возможностей или защита от развития – комплекс Ионы (Jonah complex). Этот комплекс связан с тем, что по вине «страха достижений» – самого себя, успеха и т.д. – более половины людей в мире даже близко не обращаются к задаче и не под-

бираются к какой-либо заметной степени реализации внутреннего потенциала: «Чем выше поднимешься, тем больше падать». Люди понимают, и это отмечают исследователи, что условие становления, перехода на следующий уровень бытия требует мужества, выводящего человека из уютного и безопасного укрытия, на просторы бытия. Это бытие – его собственное, но уже и не его. Через боль инициаций – человек двигается к новым этапам жизни, на которых он часто оказывается один на один с собой и со своим ино-бытием [Маслоу, 1999]. Главным условием свободы и роста человека является сознание себя и конфронтация с собой, требующие «принятия ответственности и чувства одиночества, которое влечет за собой эта ответственность». Это предполагает отказ от иллюзии «детского всемогущества», принятие того, что абсолютной уверенности в решениях, которые, так или иначе, будут приниматься, никогда не будет [Мей, 1997, 2001].

Развитие – мужество или воля быть, вопреки обстоятельствам и мнениям окружающих, вопреки своим страхам, невинность силы и сила невинности. Становление собой – тем, кем человек может стать, – глубинное, свойственное каждому человеку стремление, которому противостоит – особенно в моменты кризисов и моменты, когда человек учится чему-либо, поиск большей уверенности и безопасности. Если стремление к личной и родовой безопасности и комфорту побеждает, если человек не поднимается над инстинктами благополучия и полового размножения, то стремление к росту и становлению оказывается приторможенным или полностью подавленным. Тогда человек довольствуется достигнутым положением вещей: его все устраивает в своем собственном развитии, в себе, недоволен он только окружающими людьми и обстоятельствами, побуждающими его что-то предпринимать, да еще и учитывая реальные обстоятельства, а не те вымышленные, которые он вместе с решением об отказе от дальнейшего развития принял.

Человек будет ходить по замкнутому кругу проторенных дорог, применяя готовые и проверенные способы решения проблем, избегать «лишней нагрузки», бесконечно откладывая то, что требует «выхода из зоны комфорта», игнорировать задачи и людей, с которыми он сталки-



вается, для своего роста, а его неиспользованные и даже неопробованные способности будут оставаться «зарытыми в землю». Неосознаваемое и даже осознанное внутреннее сопротивление полной реализации заложенных в человеке способностей, выступающее препятствием на пути личностного роста, играет важнейшую роль в возникновении прокрастинации как «откладывании дел на потом», а также ее основы – комплекса Ионы. Люди, боящиеся развития, придают значимость вещам банальным и несущественным, подчас погибая в круговороте экзистенциально бессмысленных дел, но невнимательны к важным, склонны их игнорировать, как и собственные обязанности в отношении своего развития, в том числе развития понимания себя и мира. Привычка к неудачам и болезням гарантирует внутренний покой: выбранное при поддержке семьи и других институтов социализации в качестве нормативного то или иное страдание понятно, неизбежно и защищает их от других страданий, тем более таких непонятных, как духовное самоотречение, святость и т.д.

Рассуждая о личностном росте, гуманистические психологи отмечают, что этот процесс – порой болезненный и небезопасный. Так, Э. Фромм [Фромм, 2004], говоря о свободе, отмечал, что она не тождественна безответственности: свобода предусматривает серьезную личную ответственность человека за каждый свой жизненный выбор, судьбу. Именно поэтому для многих людей свобода – не столько благо, сколько нежелательное бремя, от которого они стремятся избавиться или не брать на себя. «Бегство от свободы» – и бегство от предназначения», «бегство от себя» – три части одного феномена. Заурядный, «серый» человек предпочитает уступить обременительную свободу, самореализацию и успех в обмен на гарантированный минимум стабильного благополучия или даже гарантированный неуспех и внешний контроль, снимающий с него ответственность. В терапии реальностью [Глассер, 1990] поясняется механизм этого феномена: «быть неудачником, больным, отверженным – просто». Многие люди избегают ответственности, опасаясь в полной мере использовать свой потенциал, понять себя и мир. Они предпочитают ставить перед собой мелкие, незначительные цели, не стремятся к серьезным жизненным успехам и к осмыслению жизни как

«тотальности» и ценности. Такой «страх величия», описанный А.Адлером вслед за Г. Файхингером, переходит порой в желание осквернить величие. Он является наиболее опасным для здоровья. Насыщенная, полнокровная жизнь многим людям со «страхом величия» кажется невыносимо трудной, скучной и неинтересной или, по крайней мере, «слишком уж» отличной от других. Величие же предполагает самореализацию, и, в итоге, отказ быть человеком и остановку развития на уровне «социального животного». Комплекс Ионы заключается в удовлетворенности достигнутым, отказе от реализации своих способностей во всей их полноте, отказ заботиться о себе и о мире (своем предназначении) ради сохранения себя и своего рода. «Люди, которых мы называем “больными”, – это люди, которые не являются тем, кто они есть, – это люди, которые построили себе всевозможные невротические защиты против того, чтобы быть человеком» [Маслоу, 1999].

Идея «избегания духовного роста» принадлежит А. Ангялу [Angyal, 1965], в теории универсальной двойственности личности которого указывается необходимость изучения жизни как унитарного целого, важности целостного изучения человека в связи, в единстве организма и среды (холистический подход в психиатрии). А.Ангял полагал, что по мере взросления человека основные аспекты его жизни перемещаются от организменных аспектов к психологическим, организация жизнедеятельности все более характеризуется уменьшением удельного веса физических усилий и возрастанием душевных и духовных. В личности человека одновременно существуют здоровый и невротический паттерны, один из которых обычно доминирует, разрешая или не разрешая самоактуализацию или самодеструкцию. По мнению А. Маслоу, люди не только двойственно, амбивалентно относятся к своим и чужим высшим возможностям, но находятся в постоянном конфликте к ним, любят и ненавидят, восхищаются и унижают всех, в ком воплощается истина и добро, красота и святость, справедливость и успех. С этим связано ощущение собственной неполноценности и несовершенства» [Маслоу, 1999]. Этот «страх собственного величия» или «стремление избежать зова своего таланта» близки описанному А.Адлером комплексу неполноцен-

ности, перекликающемся с идеями, Г. Файхингера – основателя фикционализма [Vaihinger, 1921, 1984], отметившего наличие в жизни человека множества фикций, позволяющих человеку жить и строить фиктивные, т. е. искаженные и деформированные, отношения «как если бы» они были правильными и гармоничными. Описанная Файхингером «установка на мнимость», «как если бы»-существование, рассматривающее жизнь «в модусе условности», позволяет увидеть в фикциях типа «картина болезни» или «картина здоровья» нечто большее, чем просто казусы, вольно или невольно возникающие в процессе поиска истинного, соответствующего сущности человека пути развития. Поведение огромного числа людей определяется теми или иными социальными «фикциями» (такими, например, как «все люди равны в своих возможностях», «молчи – за умного сойдешь», «святость – это скучно и неинтересно», «хронические болезни неизлечимы», «инвалидность выгодна»), которые не соответствуют действительности. Однако же, в погоне за этими фикциями и анти-фикциями, отвлекающими их от реальности, люди расточают силы и жизнь, ничего важного не добиваясь, и, с течением времени, и не стремясь добиться. Аналогичным образом, согласно А.Адлеру [Адлер, 1997, с. 58], протекает жизнь обычного человека, который, пытаясь компенсировать чувство собственной неполноценности, стремится к достижению фиктивного превосходства. Хотя компенсация и сверхкомпенсация могут приносить неожиданно продуктивные результаты, обычно стремление близости и любви как реальная основа развития человека остаётся неудовлетворённым, порождая новые проблемы и ограничивая круг жизненных интересов и ценностей личности. В «норме» стремление к превосходству и чувство неполноценности дополняют друг друга, и если человек удовлетворен собой и миром, жизнью в целом, в нем нет места для стремления превосходить и добиваться успеха деструктивными для себя и других способами. Эти комплексы, с одной стороны, развиваются из естественных переживаний по поводу жизни и отношений, поэтому они если и противоречивы, то не более, чем любые другие, обычные переживания. Проблемными они становятся тогда, когда стремление к реальности, любви, исчезает полностью: человек

живет иллюзиями, игнорируя все, что касается его глубинной сути. В этом смысле комплексы Ионы и неполноценности сходны и закладывают основу большинства хронических и терминальных болезней. Однако человек с комплексом Ионы обычно чувствует себя так, как будто его заставляют быть неполноценным [Маслоу, 2002]. В современном мире, в условиях, провоцирующих формирование этого комплекса у многих людей, одной из важных задач специалиста является стимулирование стремления не просто к «здоровью», но к самоактуализации, поощрение переоценки утилитарных ценностей, способных воспрепятствовать полноценному функционированию и развитию. Самоактуализация – умение прислушиваться к своим подлинным потребностям. Однако, большинство людей прислушиваются не к самим себе, а к иллюзиям, поэтому адекватная реакция на комплекс Ионы заключается в осознании человеком страха и ненависти к добродетельным людям, Святости: «если вам удастся научиться любить высшие ценности в других, это может привести к тому, что вы полюбите их в самих себе и не будете больше их бояться». Под самоактуализацией имеется в виду стремление к идиосинкразии [Маслоу, 1999, с. 90, 118], самоактуализация означает эффективное понимание реальности и принятие себя, других и природы, свежесть понимания и вершинные, мистические переживания, непосредственность, простота и естественность и центрированность на проблеме, социальный интерес и глубокие межличностные отношения, демократический характер и четкое разграничение средств и целей, независимость как потребность в уединении и автономия как независимость от культуры и окружения, философские и тонкое, нравственное чувство юмора, креативность как невинность понимания и творчество отношений и сопротивление насильственному, навязываемому «добру».

Другая опасность, лежащая внутри человека, связана «с избытком психологическим»: избытком любви и уважения, заботы о больном, а затем нередко и о «мнимом больном»: человеке, использующем болезнь для получения внимания и иных социальных дивидендов. Преданность, беспрекословное выполнение желаний – особенно когда человек болен, восхищение человеком, которое нередко свойственно де-

фициентным отношениям, зависимости под видом любви, приводят его к тому, что он начинает воспринимать любовь, заботу и уважение как должное, считать себя «центром вселенной», а окружающих – слугами, обязанными восхвалять каждый его поступок и слово, удовлетворять малейшую прихоть, обслуживать его желания ценой своей жизни, жертвовать собой во имя его целей, не интересуясь качеством этих целей [Маслоу, 1999, с. 122–123]. На основе изоляции «внимания», которого все больше и больше, тем не менее «не хватает», происходит обеднение собственной жизни путем отказа относиться к чему-либо с настоящей, глубокой, осознанной серьезностью и вовлеченностью – «десакрализация». Десакрализация как защитный механизм часто проявляется у людей, которые полагают, что «их всю жизнь дурачили и водили за нос»: например, не слишком умные родители, которые имеют смутное представление о ценностях и близости, которые боятся своих детей и боятся за детей, поэтому не останавливают их в минуты, когда остановить и даже наказать – необходимо. Такие дети и выросшие из них взрослые попросту презирают своих родителей: окружающие кажутся слабыми и ничемными, и, поэтому, в глубине души, человек также воспринимает и себя. Другой источник десакрализации – расхождение принципов и поступков в жизни родителей или иных значимых других. В итоге при десакрализации люди не хотят видеть перспектив роста, отказываются воспринимать себя с точки зрения нравственных ценностей. Самоактуализация предполагает отказ от десакрализации и ресакрализацию, готовность учиться восстанавливать старые ценности. Полностью самоактуализированные люди, которым знакомы высшие переживания, живут не только в реальном мире, но и в более высокой реальности, в реальности Бытия, соотнося себя уже не только с человечеством и Землей, но с космосом, бытием в целом.

### **Понимание себя и мира как приближение к собственным ресурсам**

Понимание себя и мира как приближение к собственным ресурсам – достижение самоэффективности и поисковое поведение, направленное на преодоление выученной беспомощ-

ности, научение прямой конструктивной агрессии как асертивности и преодолению ограничений агрессии латентной, пассивной. Этот подход раскрывается в бихевиоральной и психоаналитической модели. Именно в них феноменам агрессии, в том числе латентной или скрытой, уделяется много внимание. Скрытая агрессия – наиболее типичный способ поведения, когда индивидуальный субъект или группа не могут выразить свою враждебность в открытой форме и прибегают к осмеянию, игнорированию собеседника или к навязыванию ему своей «любви» и «помощи». Как отметил К. Меннингер [Меннингер, 2001], нашу жизнь формируют те, кто нас любит, и те, кто отказывается любить нас.

Навязывание «хорошего» другим людям является одной из наиболее разрушительных форм взаимодействия. Понятие «агрессия» («aggredy») означает «приближаться»: но «приближаться» можно как с целью налаживания контакта, так и с целью вражды [Меннингер, 2001; Мэй, 2001; Menninger, 1942; Plant, 2005, и др.]. Эти две противоположные во многом составляющие агрессии, «положительная» и «отрицательная», могут переплетаться, тогда агрессия становится неоднозначной: внешне она может выступать как разрушение, а внутренне – быть условием и стадией созидания. Человек, согласно З.Фрейду [Freud, 1957], стремится не только к любви, созиданию, но и к разрушению, инстинкт смерти или разрушения – второй базовый инстинкт. А.Фрейд [Фрейд, 1993] сформулировала идею о том, что защитные механизмы имеют двойное происхождение, являются врожденными или рано сформированными, могут быть зрелыми и незрелыми. Г. Е. Вэйлант [Vaillant, Mukamal, 2001] предлагает различать «зрелые» и «незрелые» защиты. К. Юнг [Юнг, 1995] ввел понятие агрессивных архетипов как матриц, диктующих конкретные способы поведения, ответственных за «необъяснимые», «внезапные» моменты жестокости и отчуждения. Активизации архетипов способствует нарушение целостности психики, травмы и болезни, трудные жизненные ситуации и т.д. Нестабильность психики может быть периодической или ситуативной: в периоды нормативных и ненормативных кризисов она связана с нарушениями взаимосвязи разных уровней сознания, ослабляющих защиты и делающих возможными проникновение

в сознание агрессивных архетипов коллективно (в том числе семейно-родового, этнокультурного и т.д.) бессознательного. В каких-то случаях агрессия является «нормальной», продуктивной для существования и развития, в том числе процессов индивидуализации. В других случаях агрессия – неумелый протест против нездоровой, непонятной, давящей окружающей обстановки (другой агрессии, вражды). Она может быть выражением скрытого отчаяния, вызванного непониманием и отсутствием любви, невозможностью изменить что-то и осознанием собственной ненужности, комплекса переживаний, связанных с деструкцией отношений внутри и вне личности. Согласно концепции А. Адлера [Адлер, 1997], агрессия связана с «волей к власти». В третьем случае агрессия связана с патологией отношений и личности в целом: деперсонализация, которая является ключевым феноменом кризиса личности, может включать широкий круг расстройств, от отчуждения собственной воли, переживаний, отношений до проявлений десоциализации с нарушением нравственного, духовного развития. неспособности различать добро и зло, справедливость и подлость и т. д. Несоответствие между пониманием себя и мира личностью и ее окружением, ведут к конфликтам и кризисам: от отрицания авторитетов до стремления к зависимости от них. Личность теряет способность осознания себя как реальной и завершенной данности. Онтологически защищенная личность, несмотря на конфликты и кризисы, переживает себя целостной и связанной с миром. Яркий пример латентной агрессии – выученная (learned helplessness), приобретенная или заученная беспомощность – состояние человека, который не предпринимает попыток к улучшению своего состояния (не пытается избежать негативных воздействий или получить позитивные), хотя и имеет такие возможности. Она появляется после ряда неудачных попыток воздействовать на негативные обстоятельства среды (или избежать их), характеризуется пассивностью, отказом от действия, нежеланием менять враждебную среду или избегать ее, даже когда появляется возможность, сопровождается потерей чувства свободы и контроля, неверием в возможность изменений и в собственные силы, подавленностью, депрессией и даже ускорением наступления смерти [Циринг, 2013].

М.Селигман [Селигман, 2006] выделяет ряд источников синдрома: 1) опыт переживания негативных событий, т. е. отсутствие в возможности контролировать события своей жизни (обиды, которые наносят детям их родители, воспитатели и учителя детских образовательных учреждений, смерть близкого человека или животного, развод родителей, серьезное заболевание, потерю работы, скандалы, а во взрослом возрасте – война, теракты, катастрофы, измены, тяжелые болезни и т.д.); 2) опыт наблюдения за жизнью беспомощных людей (например, телепередачи о беззащитных жертвах, осознание себя и других людей «рабами системы», неудачи в карьере, связанные с недостатком социальной поддержки – протекции и связей, социального статуса – обеспеченности или их «эквивалентов»); 3) значительное ограничение самостоятельности в детском возрасте, в начале карьеры, готовность родителей и воспитателей, руководителей и наставников делать все за ребенка или обучающегося. Противоположность беспомощности – поисковая активность [Ротенберг, Аршавский, 1984].

Поисковая активность, как компонент творчества, также имеет тенденцию к саморазвитию. Особенности самоактуализаторов и людей с сильно и слабо развитой поисковой активностью совпадают, они также типичны для людей с мотивом стремления к успеху и с мотивом избегания неудачи, а также мотивацией духовного развития и гармоничных отношений. Важно отметить, что если человек прекращает поисковое поведение, особенно если раньше оно было выражено, то этот «перепад» вызывает «болезни достижения», «синдром Мартина Идена»: состояние, когда человек долго стремился и, наконец, достиг желаемого, остановился, чтобы «почивать на лаврах», однако, вместо счастья и комфорта, начинаются проблемы и обострение противоречий в отношениях, заболевания и «неприятности» иного рода.

В ряде своих исследований А. Бандура показал, что еще одной причиной нарушений поведения может быть отсутствие веры в эффективность собственных действий [Bandura, 1977, 1986]. Он различал ожидание эффективности (efficacy expectation) и ожидание результатов (outcome expectation). Самоэффективность (self-efficacy), в отличие от ожиданий относительно

результатов или последствий действий, – это уверенность человека в том, что он может справиться с определенными задачами в той или иной конкретной, в том числе сложной, ситуации, оказывать влияние на эффективность деятельности и функционирования личности в целом. Люди с высокой самооэффективностью уверены, что контролируют свою собственную жизнь – от их решений и действий многое зависит, они не откладывают дела, потому что занимаются тем, что им важно. Люди с низкой самооэффективностью объясняют своё положение судьбой и другими мистическими обстоятельствами, они – типичные прокрастинаторы. Убеждения о самооэффективности или неэффективности зарождаются и укрепляются в процессе активной или пассивной деятельности, направленной на решение задач, которые ставит ситуация. Важен и пример других: наблюдение за тем, как действуют в сложных ситуациях окружающие, изменяет суждения наблюдателя о собственных возможностях и ограничениях. Здесь работает модель реципрокного детерминизма (reciprocal determinism): поведение человека есть результат взаимодействия личностных факторов, явлений окружающей среды и действий самого человека [Bandura, 1977]. Вера в самооэффективность определяет «то, какой способ действия он выберет, как много будет прилагать усилий, как долго он устоит, встречаясь с препятствиями и неудачами, насколько большую пластичность он проявит по отношению к этим трудностям» [Bandura A., 1986, p. 65]. Недеструктивная агрессия, асертивность – настойчивое невраждебное самозащитное поведение, направленное на достижение цели, – наиболее полезна и приводит к выздоровлению [Меннингер, 2001].

### Выводы

Таким образом, в отношении человека к болезни и здоровью отчетливо просматриваются особенности его отношений к себе и миру в целом. Непонимание себя и мира является причиной, характеристикой и следствием болезненных состояний, острых и хронических нарушений психического и соматического здоровья, а реализация своих потенциалов и полноценное функционирование – основа крепкого здоровья, полного и быстрого выздоровления, исцеления

человека. Отказ от развития и реализации своего предназначения, принимающего осмысления себя и мира вызывают латентную агрессию, которая, в свою очередь, вызывает смысловые искажения в отношениях с собой и миром, переживания беспомощности и самонезэффективности, и, таким образом, ведет к хроническим и терминально опасным болезням, которые ряд субъектов использует для дальнейших отказов от развития, формируя «замкнутый круг болезни», поддерживаемый общей «социальной ипохондрией» как страхом и желанием нарушений, защищающих от необходимости и свободы быть сами собой, изменяться, творить себя и мир вокруг [Тхостов, 1993, 2005]. Продуктивная работа с психически и психосоматически больными людьми нуждается в том, чтобы быть направленной на коррекцию внутренних картин здоровья и болезни, а также – «внутренних картин» человека относительно себя самого и окружающего мира в целом – как развивающихся, сложных, внутренне гармоничных взаимодействующих систем. Чем в большей мере будет преодолено самоограничение как отказ от развития и самореализации и латентная агрессия как результат десакрализации и выученной беспомощности, тем в большей степени будут изменяться внутренние картины здоровья и болезни, будет выздоравливать человек и меняться его окружение.

### Литература

- Авдеев ДА. Православная медицина в вопросах и ответах. Болезни и пороки души. М.: МБЦ пр.п. Серафима Саровского, «Омега», 2005; 3–187.
- Адлер А. Наука жить. Комплекс неполноценности и комплекс превосходства. Киев: Port-Royal, 1997; 400; 58.
- Александров А. Интегративная психотерапия. СПб.: Питер, 2009; 480.
- Глассер У. Школы без неудачников. М.: Прогресс, 1990; 120.
- Гнездилов АВ. Путь на Голгофу: очерки работы психотерапевта в онкологической клинике и хосписе. СПб.: «Клинт», 1995; 136.
- Гуманистический подход к охране здоровья. Отв. ред. Н. Берковитц. М.: Аспект-Пресс, 1998; 254.
- Кемпински А. Экзистенциальная психиатрия. М.: Совершенство, 1998; 320.
- Лэнгле А. Жизнь, наполненная смыслом. М.: Генезис, 2014; 144.

- Маслоу А. Мотивация и личность. СПб.: Евразия, 1999; 478.
- Маслоу А. По направлению к психологии бытия. М.: Эксмо, 2002; 272.
- Мей Р. Любовь и воля. М.: Ваклер, 1997; 420.
- Мей Р. Сила и невинность: в поисках истоков насилия. М.: Смысл, 2001; 319.
- Меннингер К. Человек против самого себя. М.: ЭКСМО, 2001; 479.
- Полищук ЮИ. Духовное измерение в психиатрии. М.: «Цифровичок», 2010; 142.
- Попов ЮВ., Вид ВД. Современная клиническая психиатрия. СПб.: Речь, 2000; 402.
- Ротенберг ВС., Аршавский ВВ. Поисковая активность и адаптация. М.: Наука, 1984; 220.
- Саймонтон К., Саймонтон С. Возвращение к здоровью. Новый взгляд на тяжелые болезни. СПб.: Речь, 1995; 172.
- Селигман М. Новая позитивная психология. М.: София, 2006; 368.
- Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи. Под ред. ИЯ. Гуровича, ОГ. Ньюфельдта. М.: Медпрактика, 2007; 356.
- Тхостов АШ. Болезнь как семиотическая система. Вестн. Московского ун-та. Сер.14. Психология. 1993; 4: 13–24.
- Тхостов АШ. Субъективный телесный опыт и ипохондрия: культурно-исторический аспект // Психологический журн. 2005; 2: 102–107.
- Франкл В. Человек в поисках смысла. М.: Прогресс, 1990; 366.
- Фрейд А. Психология Я и защитные механизмы. М.: Попурри, 1993; 120.
- Фромм Э. Бегство от свободы. М.: АСТ, 2004; 571.
- Циринг Д. А. Психология выученной и личностной беспомощности. М.: Академия, 2013; 220.
- Юнг К. Психологические типы. М.: Прогресс-Универс, СПб.: Ювента, 1995.
- Angyal A. Neurosis and treatment. NY. Wiley, 1965; 310.
- Bandura A. Self-efficacy: The exercise of control. NY.: Freeman, 1997.
- Bandura A. Social foundations of thought and action. NY.: Prentice Hall, 1986; 544.
- Freud S. Mourning and melancholia. Standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. Ed. by J. Serachey. London: Hogarth, 1957; 14: 243–258.
- Menninger K. Love against hate. N. Y.: Harcourt, Brace & World, 1942; 210.
- Plant RJ. William Menninger and American psychoanalysis, 1946–48. History of Psychiatry. 2005; 16: 2: 181–202.
- Vaihinger H. Philosophy of As If: A system of the theoretical, practical and religious fictions of mankind. Routledge & Kegan Paul, 1984; 368.
- Vaihinger H. Wie die Philosophie des Als-Ob entstand. Philosophie der Gegenwart in Selbstdarstellungen. 1921; 2: 177–178.
- Vaillant G., Mukamal K. Successful aging. The American Journal of Psychiatry. 2001; 158: 839 – 847.

УДК 597.4:575+61

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ЯДЕРНЫХ, МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГЕНОВ И ТИПЫ РНК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.Г. ДЕРЕВЯНЧУК, Н.А. ДЕМАКОВА, Т.П. ШКУРАТ

e-mail: biolab2008@yandex.ru

Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета

*Представлены данные литературы и результаты исследований, направленных на поиск биомаркеров сахарного диабета 2 типа. Описываются полиморфизмы генов ядерной и митохондриальной ДНК, а также микроРНК, ассоциированные с развитием изучаемого заболевания. Поисковые исследования позволяют не только понять патофизиологические основы, но и играют важную роль в открытии новых биомаркеров для прогнозирования и диагностики СД2 и его сосудистых осложнений.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, полиморфизмы генов, микроРНК, митохондриальный геном.

## THE POLYMORPHISMS OF NUCLEAR AND MITOCHONDRIAL GENES AND TYPES OF RNA, ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

E.G. DEREVYANCHUK, N.A. DEMAKOVA, T.P. SHKURAT

Academy of biology and biotechnology by D.I. Ivanovsky, Southern Federal University

*The review presents literature data and research results aimed at finding biomarkers of diabetes mellitus type 2. The nuclear and mitochondrial DNA polymorphisms as well as microRNAs associated with the development of the studied disease were described. Exploratory studies allow us not only to understand the pathophysiological basics, but also play an important role in search of new biomarkers for the prediction and diagnosis of T2DM and its vascular complications.*

Key words: diabetes mellitus type 2, gene polymorphisms, microRNA, mitochondrial genome.

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-55-59

Сахарный диабет (СД), сопряженный с сосудистыми заболеваниями, привлекает повышенное внимание в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Увеличение числа больных сахарным диабетом является тенденцией настоящего времени. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, на сегодняшний день во всем мире сахарным диабетом страдают около 422 млн человек. Эпидемия диабета стремительно нарастает во многих странах, причем особенно резкий рост зарегистрирован в странах с низким и средним уровнями дохода [<http://www.who.int/diabetes/ru/>].

Распространенность ожирения, атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и дислипидемии значительно выше у больных СД с более ранним началом и более быстрым прогрессированием по сравнению с людьми, нестрадающими СД. СД, связанный

с сосудистыми заболеваниями, в том числе с макрососудистыми и микрососудистыми осложнениями, характеризуются эндотелиальной дисфункцией. Поэтому лучшее понимание этиологии и механизмов развития эндотелиальной дисфункции имеет значение для диагностики и лечения СД.

### Полиморфизмы генов ядерной ДНК, участвующие в развитии сахарного диабета 2 типа

Два важных открытия, этнические различия и семейная предрасположенность, представили доказательства того, что гены также участвуют в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2). Основные подходы, используемые для выявления генетической предрасположенности, включают поиск гена-кандидата [Ilhan et al., 2007], анализ семейной предрасположенности, полногеномное ис-

следование ассоциаций [Eto et al., 2002]. Анализ генетических факторов СД2 усложняется тем, что заболевание развивается в результате взаимодействия многочисленных факторов окружающей среды и генов [Satirapoj et al., 2013]. Наличие функциональных полиморфизмов гена *HMGAI* у лиц европейского происхождения связано с СД2. Полиморфизм гена адипонектина приводит к выраженной инсулинорезистентности [Chaudhary et al., 2012], и существует значимая взаимосвязь между индексом массы тела и полиморфизмом гена резистина [Pennacchio et al., 2002]. Белок, кодируемый геном сиртуина 1 (*Sirt1*), который представляет собой мышечный гомолог гена *Sir2* дрожжей, участвует в регуляции метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину [Talmud et al., 2002; Lamia et al., 2012]. Кроме того, полиморфизм рецептора-1 эндоканнабиноида способствует улучшению метаболических параметров всего организма и, наконец, инсулинорезистентности [Gallegos-Arreola et al., 2012]. Транспортёр-глюкозы-4, его полиморфизм и экспрессия связаны с усвоением глюкозы [Masson, McNeill, Avenell, 2003], *APM1* ген в локусе хромосомы 3q27, играющий роль в развитии метаболического синдрома [Frikke-Schmidt et al., 2004], экспрессия гена рецептора инсулина *INSR*, которая модулируется белком, называемым группой высокой подвижности A1 (*HMGAI*) [Ye et al., 2014] и адаптерным белком (*APPL1*), содержащим плекстрин гомологичный домен, фосфотирозин связывающий домен, который напрямую связывается с рецептором адипонектина (*ADIPOR1*) и необходим для сигнальных путей адипонектина [Martinelli et al., 2010] – это еще примеры генов, ассоциированных с развитием СД2. Полиморфизм гена липопротеиновой липазы, связанный с ожирением, также является геном-кандидатом контроля инсулина [Lye et al., 2013]. Активация запускаемого пролифераторами пероксисом рецептора альфа снижает риск уровней триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности [Khoshi et al., 2009]. Наконец, развитие СД2 также может быть объяснено так называемой теорией «бережливого гена» [Ho et al., 2010].

В результате исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) была установлена связь ряда однонуклеотидных полиморфных мар-

керов с СД2: *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761*, *TCF7L2*, *EXT2* [Sladek et al., 2007]. Позже был идентифицирован ген *CDKAL1*, также принимающий участие в развитии данного заболевания [Steinthorsdottir et al., 2007]. В исследованиях с большими размерами выборок были подтверждены связи ранее известных и обнаружены новые генетические локусы с меньшим эффектом предрасположенности к заболеванию: *PPARGP12A*, *KCNJ11*, *E23K*, *JAZF1*, *CDC123/CAMK1D*, *TSPAN/LGR5*, *THADA*, *ADAMSTS9* [Imamura, Maeda, 2011].

### Полиморфизмы мтДНК, ассоциированные с развитием сердечнососудистых заболеваний

В последнее время все больший интерес представляют исследования, изучающие взаимосвязь мутаций митохондриального генома и развития атеросклеротических повреждений сосудов. Известно более 10 мутаций митохондриальных генов, ассоциированных с развитием атеросклероза [Sazonova et al., 2016].

Полагают, что мутации G1541A, A1555G гена 12S рРНК, приводящие к снижению функциональной активности рибосом, могут стать причиной таких заболеваний, как кардиоэнцефалопатия, ИБС, глухота [Lu et al., 2000]. Расположенная в гене субъединицы НАДН-дегидрогеназы мутация A4833G приводит к снижению функции фермента и играет роль в развитии инсулин-зависимого сахарного диабета [Kong et al., 2006]. Обнаруженные в гене тРНК-Leu и приводящие к снижению ее активности мутации T12297C, G12315A ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца [Grasso et al., 2001].

В исследовании случай-контроль доказана связь между уровнем гетероплазмии мутаций митохондриального генома C3256T, G13513A, G14846A, G12315A и атеросклерозом коронарных и сонных артерий [Смирнова и соавт., 2014].

Дальнейшее изучение механизмов, с помощью которых мутации митохондриального генома способствуют развитию атеросклероза, открывает новые мишени в качестве информативных диагностических маркеров генетической предрасположенности к атеросклерозу.



### МикроРНК и диабетические заболевания сосудов

МикроРНК являются недавно обнаруженным классом малых некодирующих РНК, играющим ключевую роль в патогенезе сосудистых повреждений, индуцированных гипергликемией [Shantikumar, Caporali, Emanuelli, 2012]. Эти малые некодирующие РНК могут управлять различными аспектами диабетического заболевания сосудов, регулируя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Исследования на микроципах показали измененный профиль экспрессии микроРНК у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Karolina et al., 2011; Dehwah, Xu, Huang, 2012]. Действительно, у больных сахарным диабетом показана дисрегуляция микроРНК, вовлеченных в ангиогенез, репарацию сосудов и эндотелиальный гомеостаз [Zampetaki et al., 2010]. За последние несколько лет в различных исследованиях были изучены механизмы, с помощью которых дисрегуляция экспрессии микроРНК может способствовать развитию сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. В эндотелиальных клетках под воздействием высокой концентрации глюкозы микроРНК-320 интенсивно экспрессируются и имеют своей целью несколько ангиогенных факторов и их рецепторы, в том числе фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Повышенный уровень этой микроРНК связан со снижением пролиферации и миграции клеток, тогда как его подавление восстанавливает эти свойства и увеличивает экспрессию ИФР-1, стимулируя ангиогенез и сосудистой репарацию.

Гипергликемия также повышает экспрессию микроРНК-221, регулятора ангиогенеза, имеющего своей целью с-kit рецептор, который ответственен за миграцию и хоуминг эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) [Li et al., 2009]. МикроРНК-221 и -222 были также определены в качестве посредников индуцированного конечными продуктами гликирования повреждения сосудов [Togliatto et al., 2011]. Понижение экспрессии микроРНК-222 в человеческих эндотелиальных клетках и у диабетических мышей под воздействием высокой концентрации глюкозы вызывает индуцированную конечными продуктами гликирования эндотелиальную дисфункцию через таргетинг белков циклин-зависимой киназы, вовлеченных в ингибирование клеточно-

го цикла (P27KIP1 and P57KIP2) [Togliatto et al., 2011].

Недавние исследования показали, что микроРНК-503 играет важную роль в развитии индуцированной гипергликемией эндотелиальной дисфункции у диабетических мышей, и ее экспрессия повышена в ишемических мышцах конечностей у больных диабетом [Caporali et al., 2011]. Отрицательные последствия, возникающие в результате изменения профиля экспрессии микроРНК-503, при диабете были объяснены ее взаимодействием с CCNE и cdc25A – важнейшими регуляторами клеточного цикла, влияющими на эндотелиальную клеточную миграцию и пролиферацию. Интересно, что при снижении экспрессии микроРНК-503 удалось нормализовать постишемическую неоваскуляризацию и восстановление кровотока у диабетических мышей. Эти результаты дают основания прогнозировать защитный эффект изменений экспрессии микроРНК-503 против диабетических сосудистых осложнений.

Профилирование микроРНК в плазме показало сильное снижение регуляции микроРНК-126 в группе пациентов с сахарным диабетом [Caporali et al., 2011]. Согласно результатам недавних исследований, что сокращение уровня экспрессии микроРНК-126 частично ответственно за нарушения репарации сосудов при сахарном диабете [Meng et al., 2012]. Экспрессия микроРНК-126 была снижена в ЭПК, изолированных у больных сахарным диабетом, и трансфекция анти-микроРНК-126 ослабляла пролиферацию и миграцию ЭПК [Meng et al., 2012]. Напротив, восстановление экспрессии этой микроРНК способствовало возобновлению репаративных ЭПК-опосредованных процессов и ингибированию апоптоза. Роль микроРНК-126 в функционировании ЭПК опосредуется с помощью Spred-1, ингибитора Ras/ERK сигнального пути – важного регулятора клеточного цикла.

В совокупности вышеупомянутые исследования поддерживают идею о том, что микроРНК контролируют ряд сложных сигнальных путей посредством воздействия на экспрессию генов, вовлеченных в дифференцировку клеток, миграцию и выживание.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 15-15-10022.*

## Литература

- Смирнова ЛА, Хасанова ЗБ, Ежов МВ, Полевая ТЮ, Матчин ЮГ, Балахонова ТВ, Собенин ИА, Постнов АЮ. Связь мутаций митохондриального генома с атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. *Клиницист*. 2014; 1.
- Caporali A, Meloni M, Vollenkle C, Bonci D, Salla-Newby GB, Addis R, Spinetti G, Losa S, Masson R, Baker AH, Agami R, le Sage C, Condorelli G, Madeddu P, Martelli F, Emanuelli C. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia. *Circulation*. 2011; 123: 282–291.
- Chaudhary R [et al.] Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 36.
- Dehwah MA, Xu A, Huang Q. MicroRNAs and type 2 diabetes/obesity. *J Genet Genomics*. 2012; 39: 11–18.
- Eto M [et al.] Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40(2): 243–251.
- Frikke-Schmidt R [et al.] Single nucleotide polymorphism in the low-density lipoprotein receptor is associated with a threefold risk of stroke. A case control and prospective study. *Eur Heart J*. 2004; 25(11): 943–951.
- Gallegos-Arreola MP [et al.] Association between the Xba I polymorphism of APOB gene and plasma lipid level in Mexican patients with coronary artery disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012; 21(2): 312–318.
- Grasso M, Diegoli M, Brega A [et al.] The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA(Leu(CUN)) and is associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9(4): 311–315.
- Ho KT [et al.] Association of interleukin-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010; 59(12): 1717–1722.
- <http://www.who.int/diabetes/ru/>
- Ihlan N [et al.] Apo E gene polymorphism on development of diabetic nephropathy. *Cell Biochem Funct*. 2007; 25(5): 527–532.
- Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocr J*. 2011; 58(9): 723–739.
- Karolina DS, Armugam A, Tavintharan S, Wong MT, Lim SC, Sum CF, Jeyaseelan K. MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011; 6: e22839.
- Khoshi A [et al.] Relationship between PON1L55M and Q192R gene polymorphisms and high APO B/APO A-I ratios. *Indian J Clin Biochem*. 2009; 24(4): 381–387.
- Kong QP, Bandelt HJ, Sun C [et al.] Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations. *Hum Mol Genet*. 2006; 15(13): 2076–2086.
- Lamia R [et al.] Association of four apolipoprotein B polymorphisms with lipid profile and stenosis in Tunisian coronary patients. *J Genet*. 2012; 91(1): 75–79.
- Li Y, Song YH, Li F, Yang T, Lu YW, Geng YJ. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 381: 81–83.
- Lu J, Qian Y, Li Z [et al.] Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555A>G mutation. *Mitochondrion*. 2010; 10(1): 69–81.
- Lye SH [et al.] Genetic polymorphisms in LDLR, APOB, PCSK9 and other lipid related genes associated with familial hypercholesterolemia in Malaysia. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60729.
- Martinelli N [et al.] Polymorphisms at LDLR locus may be associated with coronary artery disease through modulation of coagulation factor VIII activity and independently from lipid profile. *Blood*. 2010; 116(25): 5688–5697.
- Masson LF, McNeill G, Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(5): 1098–1111.
- Meng S, Cao JT, Zhang B, Zhou Q, Shen CX, Wang CQ. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene SPRED-1. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 53: 64–72.
- Pennacchio LA [et al.] Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(24): 3031–3038.
- Satirapoj B [et al.] Apolipoprotein E genetic polymorphisms and the development of nephropathy in type 2 diabetes. *J Med Assoc Thai*. 2013; 96(9): 1119–1126.
- Sazonova MA, Shkurat TP, Demakova NA, Zhelankin A, Barinova A, Sobenin I, Orekhov A. Mitochondrial genome sequencing in atherosclerosis: what's next? *Current pharmaceutical design*. 2016; 22(3): 390–396.
- Shantikumar S, Caporali A, Emanuelli C. Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications. *Cardiovasc Res*. 2012; 93: 583–593.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D [et al.] A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007; 445(7130): 881–885.
- Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB [et al.] A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007; 39(6): 770–775.

Talmud PJ et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(24): 3039–3046.

Togliatto G, Trombetta A, Dentelli P, Rosso A, Brizzi MF. Mir221/mir222-driven post-transcriptional regulation of p27kip1 and p57kip2 is crucial for high-glucose- and age-mediated vascular cell damage. *Diabetologia.* 2011; 54: 1930–1940.

Ye H [et al.] Meta-analysis of low density lipoprotein receptor (LDLR) rs2228671 polymorphism and coronary heart disease. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 1–6.

Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Bonora E, Shah A, Willeit J, Mayr M. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial mir-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010; 107: 810–817.

УДК 616.12-008.313:616.441

## ПРОГРАММИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Е.К. СЕЛИВАНОВА<sup>1</sup>, О.С. ТАРАСОВА<sup>1,2</sup>

e-mail: blamanche@ya.ru

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук

*Тиреоидные гормоны – регуляторные соединения, обладающие широким спектром действия на организм у всех классов позвоночных. Характер действия тиреоидных гормонов изменяется с возрастом. На ранних стадиях онтогенеза они играют решающую роль в процессах роста и нормального развития, с возрастом их функция смещается в область стабилизации и регуляции метаболических процессов. Патологические нарушения тиреоидной оси относятся к наиболее распространенным эндокринным заболеваниям, однако проявления этих заболеваний могут быть различными в зависимости от того, в каком возрасте они возникли. Снижение уровня тиреоидных гормонов в раннем онтогенезе затрагивает процессы формирования многих систем организма, что может негативно сказываться на их работе уже во взрослом возрасте. Наиболее изучены такие отставленные эффекты гипотиреоза на нервную систему. Например, в случае снижения уровня тиреоидных гормонов в плазме крови беременных женщин повышается риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у их детей в подростковом возрасте. Тиреоидные гормоны также оказывают программирующее действие на сердечно-сосудистую систему, однако данных об отставленных эффектах гипотиреоза на кровеносную систему в литературе очень мало, хотя такие исследования имеют важное клиническое значение. В данном обзоре проведен анализ данных литературы о программирующем действии тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и возможным отставленным эффектам гипотиреоза в раннем онтогенезе на работу сердца, сосудов и их регуляцию.*

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, антенатальный гипотиреоз, сердечно-сосудистая система, развитие, сократимость миокарда.

## THE PROGRAMMING OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DEVELOPMENT BY THYROID HORMONES

E.K. SELIVANOVA<sup>1</sup>, O.S. TARASOVA<sup>1,2</sup><sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology<sup>2</sup>SRC RF – Institute for Biomedical Problems, RAS

e-mail: ost.msu@gmail.com

*Thyroid hormones have major effects on developmental and physiological processes and act on most tissues. Thyroid dysfunctions are common endocrine diseases. The subsequent effects of thyroid dysfunction depends on age it originates. Thyroid hormones deficiency in early ontogeny affects development of most systems which could result in their impaired functioning in adulthood. Such long-lasting delayed effects of hypothyroidism are the most studied in the nervous system. For example, reduced plasma level of thyroid hormones in mother raises the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in her child at teen age. Thyroid hormones also take part in developmental programming of cardiovascular system, but the delayed effects of early hypothyroidism on cardiovascular system are poorly investigated, although such studies have important clinical implications. In this review we summarized data on developmental action of thyroid hormones on the cardiovascular system and the possible delayed effects of hypothyroidism in early ontogeny on the heart, blood vessels, and their regulation.*

**Key words:** thyroid hormones, antenatal hypothyroidism, cardiovascular system, development, myocardial contractility.

doi:10.18522/2218-2268-2016-4-60-67

### Программирующее действие тиреоидных гормонов

К тиреоидным гормонам относится трийодтиронин (Т3) и тетраiodтиронин, или тироксин (Т4). Они синтезируются в фолликулярных клетках щитовидной железы [Hulbert, 2000].

Для гормонов щитовидной железы характерно детерминирующее (программирующее) действие, проявляющееся в периоды роста и развития организма, и регуляторное действие, которое осуществляется на всех этапах онтогенеза [Смирнов, 2009].

Программирующее, или детерминирующее действие регуляторного соединения необратимо включает реализацию имеющейся генетической программы клеток-мишеней [Розен, 1994]. Тиреоидные гормоны способны оказывать детерминирующее действие на общее развитие организма, причем для них характерно существование «критического периода», когда действие гормонов абсолютно необходимо для нормального развития органов и систем. Для эффектов тиреоидных гормонов также характерен гормональный импринтинг – вид детерминации, когда действие сигнального соединения в критический период проявляется не сразу, а спустя относительно долгое время. Он показан, например, при влиянии тиреоидных гормонов на созревание мозжечка грызунов [Смирнов, 2009].

Отсутствие тиреоидных гормонов на ранних стадиях развития, вызванное введением тиреостатиков, тиреоидэктомией или разрушением щитовидной железы массивными дозами радио-

активного йода, вызывает у млекопитающих нарушения индивидуального развития и проявление синдрома кретиноидности, для которого характерны нарушение пропорций тела, вялость, снижение основного обмена, изменение состояния покровных тканей, недоразвитие мышц, подавление рассудочной деятельности, бесплодие, сердечная слабость [Розен, 1994]. Таким образом, Т3 и Т4 оказывают программирующее действие на множество систем, однако наиболее изучены их детерминирующие эффекты на нервную систему. Для нервной системы людей и крыс установлены сроки критического периода действия тиреоидных гормонов. Для людей это вся беременность, для крыс – период с 18 дня беременности до 25 дня после родов [Bernal, 2007].

Для нормального роста и развития ребенка необходимы как его собственные тиреоидные гормоны, так и тиреоидные гормоны матери. Во время беременности они способны проникать в кровеносное русло эмбриона через плаценту, а после родов – попадать в организм ребенка с молоком [Bernal, 2007]. Временные сроки развития компонентов тиреоидной оси у людей и крыс представлены в таблице. Как видно из таблицы, рецепторы тиреоидных гормонов обнаруживаются в тканях плода до формирования функциональной щитовидной железы и, соответственно, до начала секреции гормонов. В этот период нормальный рост и развитие плода полностью зависят от тиреоидных гормонов матери [Bernal, 2007; Forhead, Fowden, 2014].

**Сравнение временных сроков развития тиреоидной оси у людей и крыс. Общая длительность беременности у человека составляет 40 недель, у крысы – 21 день. ТТГ – тиреотропный гормон. На основе [Choksi et al., 2003; Forhead, Fowden, 2014]**

Этап развития тиреоидной оси	Человек (недели беременности)	Крыса (дни беременности)
Тиреоидные рецепторы	10–16 (мозг, сердце, печень, легкие)	14–16 (мозг, сердце, печень, легкие)
Синтез тироглобулина	10–12	15
Захват йода	10–12	17
Синтез и секреция тиреоидных гормонов	16–18	17,5
Тиролиберин в гипоталамусе	10–12	16
ТТГ в гипофизе и циркулирующей крови	10–12	17
Рецепторы ТТГ в щитовидной железе	10–12	15
Созревание петли обратной связи гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа	Последний триместр и постнатально	Постнатально

### **Программирующее действие тиреоидных гормонов на нервную систему**

Программирующее действие гормонов щитовидной железы на развитие нервной системы у млекопитающих включает в себя контроль процессов пролиферации, миграции и дифференцировки нервных и глиальных клеток, а также синаптогенеза и миелинизации. Недостаточность тиреоидных гормонов в критический период протекания этих процессов ведет к соответствующим неврологическим нарушениям.

Отсутствие или сильная недостаточность тиреоидных гормонов в критический период у человека приводит к развитию неврологического и/или микседематозного кретинизма – комплексу необратимых врожденных нарушений, связанных, в том числе, с умственной отсталостью, дефектами слуха и развитием косоглазия [Дубоссарская, 2014]. Нарушения тиреоидного статуса плода могут также вызывать спастическую диплегию (одна из форм детского церебрального паралича), глухонмоту и расстройству артикуляции (дизартрию) [Bernal, 2007]. Врожденный гипотиреоз при отсутствии лечения также приводит к ухудшению умственных способностей детей [Patel et al., 2011].

Нарушения программирующего действия тиреоидных гормонов также могут быть вызваны заболеваниями щитовидной железы у матери. Явный гипотиреоз, т. е. снижение уровня Т3 в плазме крови на фоне повышения ТТГ, встречается у 0,5–1,0 % беременных женщин, а скрытый гипотиреоз, при котором уровень тиреоидных гормонов в плазме изменяется незначительно, но наблюдается увеличение ТТГ – у 15,5–28,0 % женщин [Stagnaro-Green, 2015; Yim, 2016]. Различия в оценках разных авторов связаны с разными пороговыми значениями ТТГ, используемыми при постановке диагноза.

Даже небольшое снижение уровня тиреоидных гормонов у матери в период беременности может привести к уменьшению коэффициента интеллекта у детей в 7–10-летнем возрасте, а также повышает вероятность возникновения синдрома дефицита внимания, гиперактивности [Bernal, 2007; Conn, 2003]. У крыс острый недостаток тиреоидных гормонов в критический период может вызывать снижение способности к обучению, появление признаков депрессивного поведения, гиперактивность [Pineda-

Reynoso et al., 2010], а также нарушение слуха, изменение структуры мозжечка, коры больших полушарий, зубчатой извилины [Zoeller, Crofton, 2005; Zoeller, Rovet, 2004]. Умеренное нарушение тиреоидного статуса плода, вызванное снижением уровня гормонов у самки в ходе беременности, также может привести к изменениям поведения крысят во взрослом возрасте, но они проявляются несколько иначе – наряду с повышением локомоторной активности и нарушением когнитивных функций наблюдается снижение уровня тревожности [Friedhoff et al., 2000; Zoeller, Crofton, 2005]. Снижение уровня свободного Т4 даже в отсутствие симптомов гипотиреоза у беременных самок крыс может приводить к увеличению склонности к аудиогенным припадкам у их потомства [Bernal, 2007].

Из приведенных данных можно сделать вывод, что нарушение синтеза тиреоидных гормонов у матери может приводить к отставленным, пролонгированным изменениям в организме потомства как у людей, так и у грызунов [Bernal, 2007; Zoeller, Crofton, 2005].

### **Программирующее действие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему**

Хотя хорошо известно, что тиреоидные гормоны регулируют функционирование сердца и сосудов [Klein, Ojamaa, 2001], влияние гипотиреоза на развитие сердечно-сосудистой системы у людей практически не исследовано, так как такое влияние обычно сопряжено с общим синдромом кретиноидности, и ему уделяется мало внимания.

Тем не менее, в экспериментах на животных, в том числе, млекопитающих, показана важная роль тиреоидных гормонов в развитии сердечно-сосудистой системы. Тиреоидные гормоны необходимы для созревания кардиомиоцитов, так как опосредуют их переключение с процессов пролиферации на процессы дифференцировки и гипертрофии [Forhead, Fowden, 2014]. В работах с грызунами показан анаболический эффект Т3 на сердце плода, усиливающий общий синтез белков и экспрессию инсулин-чувствительных переносчиков глюкозы. Такие изменения в сердце сопровождаются изменениями в экспрессии белков сократительного аппарата, механо-чувствительных каналов, кальциевых насосов.

В частности, именно тиреоидные гормоны ответственны за перинатальное переключение изоформ тяжелых цепей миозина в кардиомиоцитах ( $\beta$ -тип заменяется на  $\alpha$ ). Кроме того, тиреоидные гормоны способствуют созреванию различных подтипов адренергических рецепторов в сердце плода [Forhead, Fowden, 2014]. Тиреоидные гормоны также стимулируют экспрессию кавеолина-1 $\alpha$  в ранний постнатальный период, что может приводить к изменению работы синтазы оксида азота и оказывать влияние на различные внутриклеточные каскады [Ratajczak et al., 2005]. Кроме того, в ранний постнатальный период тиреоидные гормоны индуцируют формирование коронарных капилляров и артериол [Heron, Rakusan, 1996].

Несмотря на то что в многочисленных исследованиях был обнаружен широкий спектр эффектов тиреоидных гормонов на формирование и созревание сердечно-сосудистой системы, по-прежнему неизвестно, какие из эффектов обусловлены программирующим, а какие – регуляторным действием гормонов. Определение мишеней программирующего действия тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему – важная задача, как с точки зрения фундаментальной науки, так и с точки зрения практического клинического применения. Пролить свет на этот вопрос позволяют исследования длительных, отставленных эффектов гипотиреоза, возникшего в раннем онтогенезе. Если изменения, вызванные временным недостатком тиреоидных гормонов на ранних стадиях развития, не были скомпенсированы во взрослом возрасте, то, скорее всего, произошло нарушение программирующей функции гормонов.

К сожалению, отставленные эффекты раннего гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему мало изучены. В немногочисленных статьях на эту тему используются разные типы тиреостатиков, способы и сроки введения, а также разные методы оценки функционирования сердечно-сосудистой системы, которые в некоторых случаях дают противоречивые результаты. Все перечисленные факторы затрудняют интерпретацию результатов и не позволяют сделать однозначные выводы. В данном обзоре мы постарались обобщить результаты исследований этой проблемы в экспериментах на животных.

### Отставленные эффекты недостатка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

Одной из важных функций тиреоидных гормонов является стимуляция роста организма и отдельных его органов. При потреблении тиреостатика самками крыс во время беременности или на протяжении двух недель после родов у их потомства наблюдается замедление прироста массы тела, сохраняющееся вплоть до взрослого возраста [Ghanbari et al., 2015; Heron et al., 1997]. Примечательно, что сниженная масса тела у взрослого потомства не связана с уровнем тиреоидных гормонов в плазме крови, который нормализуется уже в возрасте 4 недель и далее не отличается от такового в контроле [Ghanbari et al., 2015]. В работе O. Santos et al. у крыс с антенатальным гипотиреозом также наблюдалась задержка прироста массы тела, однако она появлялась только на 21-й день жизни. Возможно, это обусловлено более короткими сроками воздействия тиреостатика (с 9-го дня беременности до родов), чем в других работах, или же различиями в действии тиреостатиков (в данной работе использовали метимазол, а не пропилтиоурацил) [Santos et al., 2012]. В некоторых работах показано, что отставание в росте у крыс с антенатальным гипотиреозом сохраняется в возрасте трех месяцев, но в дальнейшем, в возрасте 4–5 месяцев, компенсируется [Ghanbari et al., 2015; Jeddi, Zaman, Ghasemi, 2016; Sedaghat, Zahediasl, Ghasemi, 2015; Yousefzadeh, Jeddi, Alipour, 2016].

Снижение массы тела сопровождается соразмерным уменьшением как общей массы сердца, так и массы желудочков. При этом соотношение массы сердца и массы тела не изменяется, т. е. уменьшение массы сердца является следствием общего уменьшения размеров животного и, вероятно, не приводит к нарушению кровообращения [Ghanbari et al., 2015; Heron et al., 1997; Heron, Rakusan, 1996; Picoli Souza de, Nunes, 2014]. Однако в двух работах группы M. Heron было оценено соотношение массы правого и левого желудочков сердца, и этот параметр оказался увеличен у крыс с неонатальным гипотиреозом, что говорит о замедлении темпа роста левого желудочка по сравнению с правым [Heron et al., 1997; Heron, Rakusan, 1996].

Тиреоидные гормоны способны оказывать влияние на плотность кардиомиоцитов (число кардиомиоцитов на 1 мм<sup>2</sup>): неонатальный гипотиреоз приводит к увеличению плотности кардиомиоцитов у 28-дневных крысят, однако эти изменения исчезают к возрасту 80 дней [Heron, Rakusan, 1996]. При этом авторы не проводили оценку длины и объема кардиомиоцитов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Помимо влияния тиреоидных гормонов на рост сердца, обнаружено их действие на формирование сети коронарных сосудов. Неонатальный гипотиреоз приводил к снижению плотности артериол у крысят, однако эти изменения не были длительными и исчезали к возрасту 80 дней [Heron et al., 1997]. По-видимому, недостаток тиреоидных гормонов в раннем возрасте только задерживает, но не предотвращает формирование коронарных артериол и этот недостаток компенсируется после прекращения действия тиреостатика.

#### **Отставленные эффекты недостатка тиреоидных гормонов на работу сердца**

Тиреоидные гормоны важны не только для роста сердца, но и для его функционального развития. Мышцы млекопитающих являются незрелыми к моменту рождения, они медленнее сокращаются и развивают меньшую силу сокращения из-за экспрессии эмбриональных изоформ многих белков. Ключевым белком мышечного сокращения является миозин. В сердце существует две изоформы тяжелых цепей миозина (myosin heavy chain, МНС): МНС- $\alpha$  и МНС- $\beta$ . Во взрослом сердце здоровой крысы значительно преобладает МНС- $\alpha$  изоформа, в сердце эмбриона – МНС- $\beta$ . Соответственно, после рождения происходит переключение экспрессии изоформ миозина. Это переключение регулируется тиреоидными гормонами [Forhead, Fowden, 2014]. Действительно, у крыс с антенатальным гипотиреозом в возрасте трех месяцев наблюдается двукратное снижение экспрессии МНС- $\alpha$  и четырехкратное увеличение МНС- $\beta$  изоформы [Yousefzadeh, Jeddi, Alipour, 2016]. По-видимому, в отсутствие тиреоидных гормонов в развивающемся организме не происходит переключения экспрессии изоформ миози-

на, а во взрослом возрасте такое переключение становится невозможным, и сердечная мышца сохраняет эмбриональный фенотип экспрессии сократительных белков.

Сдвиг эмбриональной изоформы тяжелых цепей миозина МНС- $\beta$ , часто наблюдающийся при инфаркте и гипотиреозе во взрослом возрасте, может быть причиной к сердечной дисфункции и изменению сократимости [Stelzer et al., 2007]. Снижение сократимости миокарда у крыс с антенатальным гипотиреозом (уменьшение максимальной и минимальной скорости изменения давления в левом желудочке и уменьшение величины давления, развиваемого левым желудочком), может быть следствием сдвига миозинового фенотипа в сторону эмбриональной изоформы [Ghanbari et al., 2015; Yousefzadeh, Jeddi, Alipour, 2016]. Постнатальный гипотиреоз, по-видимому, не затрагивает сократительный аппарат кардиомиоцитов, так как при воздействии тиреостатика с 2-го по 21-й постнатальный день фоновые значения сократимости не изменяются [Novotny et al., 1999]. Однако гипотиреоз в раннем постнатальном периоде влияет на адренореактивность сердца. У крыс, получавших тиреостатик с 2-го по 21-й постнатальный день, обнаружено уменьшение плотности  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде [Novotny et al., 1999].

Помимо изменений в сократительной функции сердца, ранний гипотиреоз может также влиять на частоту сердечных сокращений. В большинстве работ у крыс с ранним гипотиреозом ЧСС заметно снижена [Ghanbari et al., 2015; Santos et al., 2012; Yousefzadeh, Jeddi, Alipour, 2016], хотя в некоторых работах наблюдается только тенденция к снижению ЧСС [Ghanbari et al., 2016; Heron, Rakusan, 1996].

С точки зрения оценки работоспособности сердца наиболее важны не изменения фоновых значений тех или иных параметров, а его способность к адекватной адаптации и восстановлению после повреждающих воздействий. У крыс с антенатальным гипотиреозом снижена устойчивость сердца к ишемии-реперфузии – больше площадь инфаркта, хуже происходит восстановление сократимости сердца [Ghanbari et al., 2015; Jeddi, Zaman, Ghasemi, 2016]. Показано, что такое снижение резистентности сердца к ишемии-реперфузии связано с увеличением



продукции оксида азота индуцибельной изоформой NO-синтазы сердца и активацией апоптоза кардиомиоцитов [Jeddi, Zaman, Ghasemi, 2016]. Все эти нарушения усиливаются с возрастом: у 12-месячных крыс с антенатальным гипотиреозом они выражены сильнее, чем у 3-месячных [Jeddi, Zaman, Ghasemi, 2016].

### **Отставленные эффекты недостатка тиреоидных гормонов на сосуды**

Для острого гипотиреоза характерно повышение общего периферического сопротивления, нарушение констрикторных и дилататорных ответов сосудов [Moreno et al., 2006]. При гипотиреозе в раннем онтогенезе также наблюдаются изменения в функционировании сосудов. На данный момент сократительные ответы сосудов при раннем гипотиреозе были исследованы только на примере аорты, которая является сосудом эластического типа. Сосуды же резистивного типа, определяющие уровень периферического сопротивления и артериального давления, пока не изучены.

Показано, что антенатальный гипотиреоз ослабляет сократительные ответы аорты на деполяризацию (при повышении концентрации  $K^+$ ) и агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов фенилэфрин [Khaksari et al., 2009; Sedaghat, Zahediasl, Ghasemi, 2015]. Интересно, что при неонатальном гипотиреозе реакции аорты не были изменены [Khaksari et al., 2009]. По-видимому, критический период влияния тиреоидных гормонов на формирование сократительных характеристик аорты завершается к моменту родов. Ослабление сократительных ответов при антенатальном гипотиреозе может быть связано с нарушением поступления внеклеточного кальция через кальциевые каналы L-типа, так как ингибиторный эффект их блокады нифедипином у крыс с гипотиреозом выражен слабее, а сокращение в ответ на высвобождение внутриклеточного кальция не изменено [Sedaghat, Zahediasl, Ghasemi, 2015].

Одним из важных соединений, участвующих в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, является оксид азота. Он способен синтезироваться в различных тканях и органах. При антенатальном гипотиреозе наблюдается уменьшение продукции оксида азота в ткани сердца

и аорты, но не изменяется уровень оксида азота в сыворотке крови [Ghasemi, Mehrazin, Zahediasl, 2013].

Изменение работы отдельных сосудов может приводить к изменениям системных показателей гемодинамики, таких, как величина артериального давления. Уровень артериального давления при раннем гипотиреозе изменяется неоднозначно. В работе M. Ghanbari et al. отмечено снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления примерно на 15 мм рт. ст. [Ghanbari et al., 2016]. Однако в работе O. Santos et al., напротив, показано увеличение этих показателей приблизительно на 20 мм рт.ст. [Santos et al., 2012]. Возможно, такие неоднозначные результаты объясняются тем, что в первом случае давление регистрировали у наркотизированных пентобарбиталом натрия крыс, а во втором – у бодрствующих животных. Сравнивать значения, полученные таким образом, не совсем корректно, так как анестетики изменяют активность автономной нервной системы, что неизбежно влияет на уровень артериального давления. Отставленные эффекты гипотиреоза на показатели системной гемодинамики требуют дальнейшего изучения.

В работе M. Ghanbari et al. также был показан более низкий уровень АД на фоне агониста  $\alpha_1$ -адренорецепторов фенилэфрина у крыс с антенатальным гипотиреозом, однако этот низкий уровень может быть обусловлен более низкими фоновыми значениями АД у данных крыс [Ghanbari et al., 2016].

### **Отставленные эффекты недостатка тиреоидных гормонов на нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы**

В работе группы O. Santos et al. [Santos et al., 2012] показано увеличение систолического артериального давления и повышение мощности спектра этого показателя в области низких частот (0,2 – 0,75 Гц) у крыс с антенатальным гипотиреозом. Мощность спектра артериального давления в области низких частот показывает, насколько интенсивно меняется уровень давления под действием вазоконстрикторных влияний симпатической нервной системы, следовательно, у крыс с антенатальным гипотиреозом увеличена симпатическая модуляция сосудов.

Результаты этой работы позволяют полагать, что дефицит тиреоидных гормонов на ранних стадиях онтогенеза может сказываться на функционировании сердечно-сосудистой системы и через влияние на развитие автономной нервной системы. Действительно, у мышей с врожденной недостаточностью действия гормонов щитовидной железы (мутация гена рецептора тиреоидных гормонов  $Thra1$ ) показано нарушение нервной регуляции сердечно-сосудистой системы [Mittag et al., 2013]. В переднем гипоталамусе таких мышей было обнаружено снижение численности нейронов, регулирующих активность ядер сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга. Авторы показали, что для развития этих клеток необходимо влияние тиреоидных гормонов [Mittag et al., 2013].

### Заключение

Тиреоидные гормоны оказывают программирующее действие на сердечно-сосудистую систему. Нарушение программирующего действия тиреоидных гормонов вследствие их недостатка в раннем онтогенезе приводит к долговременным изменениям в работе сердца и сосудов. Такие изменения сохраняются даже на фоне полного восстановления уровня гормонов, они могут вызывать нарушения адаптивных изменений сердечно-сосудистой системы и служить фактором риска развития различных заболеваний.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №14-15-00704).*

### Литература

Дубоссарская ЗМ. Заболевания щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде. Женский лекарь. 2014;2(52):28–33.

Розен ВБ. Основы эндокринологии: учебник. М.: Изд-во МГУ, 1994.

Смирнов АН. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: учебное пособие / под ред. ВА. Ткачука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007;3(3):249–259. PMID: 17315033.

Choksi NY [et al.] Role of Thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health. Birth Defects Res. 2003;68(6):479–491. PMID: 14745982.

Conn PM. Diseases of the thyroid, editor LE. Braverman. Totowa: Humana Press. 2003.

Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. J. Endocrinol. 2014;221(3). PMID: 24648121.

Friedhoff AJ [et al.] Role of maternal biochemistry in fetal brain development: effect of maternal thyroidectomy on behaviour and biogenic amine metabolism in rat progeny. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000;3(2):89–97. PMID: 11343585.

Ghanbari M [et al.] The effect of maternal hypothyroidism on cardiac function and tolerance to ischemia-reperfusion injury in offspring male and female rats. J. Endocrinol. Invest. 2015;38(8):915–922. PMID: 25823371.

Ghanbari M [et al.] Hemodynamic properties and arterial structure in male rat offspring with fetal hypothyroidism. Gen. Physiol. Biophys. 2016;35(4):397. PMID: 27527724.

Ghasemi A, Mehrazin F, Zahediasl S. Effect of nitrate and L-arginine therapy on nitric oxide levels in serum, heart, and aorta of fetal hypothyroid rats. J Physiol Biochem. 2013;69(4):751–759. PMID: 23568620.

Heron MI [et al.] Early and late effect of neonatal hypo- and hyperthyroidism on coronary capillary geometry and long-term heart function in rat. Cardiovasc. Res. 1997;33(1):230–240. PMID: 9059549.

Heron MI, Rakusan K. Short- and long-term effects of neonatal hypo- and hyperthyroidism on coronary arterioles in rat. Am. J. Physiol. 1996;271(5):1746–54. PMID: 8945887.

Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. Biol. Rev. 2000;75(4):519–631. PMID: 11117200.

Jeddi S, Zaman J, Ghasemi A. Effect of fetal hypothyroidism on tolerance to ischemia-reperfusion injury in aged male rats: role of nitric oxide. Nitric Oxide. 2016;55:82–90. PMID: 27074518.

Khaksari M [et al.] Effect of orally administered propylthiouracil in pregnant and lactating rats on isolated aorta contractility of their adult male offspring. Med Sci Monit. 2009;15(4):123–127. PMID: 19333193.

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N. Engl. J. Med. 2001;344(7):501–509. PMID: 11172193.

Mittag J [et al.] Thyroid hormone is required for hypothalamic neurons regulating cardiovascular functions. J. Clin. Invest. 2013;123(1):509–516. PMID: 23257356.

Moreno JM [et al.] Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. Eur. J. Endocrinol. 2006;154:197–212. PMID: 16452532.

Novotny J [et al.] G proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium: influence of neonatal

tal hypo- and hyperthyroidism. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999;31(4):761–772. PMID: 10329204.

Patel J [et al.] Thyroid hormones and fetal neurological development. *J. Endocrinol.* 2011;209:1–8. PMID: 21212091.

Picoli Souza K de, Nunes MT. Neonatal hyper- and hypothyroidism alter the myoglobin gene expression program in adulthood. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 2014;47(8):670–678. PMID: 25098716.

Pineda-Reynoso M [et al.] Hypothyroidism during neonatal and perinatal period induced by thyroidectomy of the mother causes depressive-like behavior in prepubertal rats. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010;6:137–143. PMID: 20505845.

Ratajczak P [et al.] Expression and localization of caveolins during postnatal development in rat heart: implication of thyroid hormone. *J. Appl. Physiol.* 2005;99(1):244–251. PMID: 15718400.

Santos SO [et al.] Experimental gestational hypothyroidism evokes hypertension in adult offspring rats. *Auton. Neurosci.* 2012;170(1–2):36–41. PMID: 22878215.

Sedaghat K, Zahediasl S, Ghasemi A. Gestational hypothyroidism-induced changes in L-type calcium channels of rat aorta smooth muscle and their impact on the

responses to vasoconstrictors. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015;18(2):172–179. PMID: 25810892.

Stagnaro-Green A. Postpartum Management of Women Begun on Levothyroxine during Pregnancy. *Front. Endocrinol.* 2015;6:183. PMID: 26648909.

Stelzer JE [et al.] Role of myosin heavy chain composition in the stretch activation response of rat myocardium. *J Physiol.* 2007;579(1):161–173. PMID: 17138609.

Yim CH. Update on the Management of Thyroid Disease during Pregnancy. *Endocrinol. Metab.* 2016;31(3):386. PMID: 27546871.

Yousefzadeh N, Jeddi S, Alipour MR. Effect of Fetal Hypothyroidism on Cardiac Myosin Heavy Chain Expression in Male Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2):147–153. PMID: 27411095.

Zoeller RT, Crofton KM. Mode of action: developmental thyroid hormone insufficiency--neurological abnormalities resulting from exposure to propylthiouracil. *Crit. Rev. Toxicol.* 2005;35(8–9):771–781. PMID: 16417044.

Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J. Neuroendocrinol.* 2004;16(10):809–818. PMID: 15500540.

## SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF HEALTH AND LIFE SCIENCES (RUSSIAN TITLE «VALEOLOGIA »)

### Journal policy

The Journal of Health and Life Sciences provides an opportunity of publishing scientific papers, which deal with broad areas of biological and medical science, including molecular and cellular biology, biochemistry, biophysics, human physiology, genetics, pathology, fundamental and clinical medicine, modeling of biological processes, bioinformatics, etc. The journal also serves as a forum to facilitate the communication between biologists and physicians that will translate into new research opportunities and discoveries. The journal publishes research articles, reviews, short communications and letters. Journal publishes articles in English and Russian languages. The journal is currently indexed in Russian Scientific Citation Index and is a State Commission for Academic Degrees and Titles approved journal. The journal is submitted to Scopus index for inclusion.

### Author Guidelines

#### General guidelines and requirements:

I. All experimental procedures, disregarding the involvement of either animals or humans, must follow Bioethical guidelines and should be approved by local bioethical committee, if possible. Bioethics following must be clearly stated in Materials and Methods section. For more information, please refer to [unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/](http://unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/) and [grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm](http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm).

II. The journal works in agreement with the COPE guidelines (for details, please visit [publicationethics.org](http://publicationethics.org)). Thus, all papers, disregarding the article type, must be original contributions following ethics in publishing guidelines. Redundant publications and plagiarism are strictly prohibited and will cause, in addition to immediate manuscript rejection, including of all infringing authors into authors black list which will be shared with other publishers. Redundant publishing of the paper already issued in Valeology journal will cause immediate retraction of the paper from the journal and informing the third-party publisher on the publication ethics infringement.

#### Manuscript submission guidelines:

1. Each manuscript must be accompanied by Cover letter, graphics and tables, figure and table captions.  
2. Cover letter must include names, positions and e-mail addresses of two potential referees, of which none must be from the authors institution(s). Cover letter may inform the Editorial office that the accompanying manuscript was previously rejected by a journal having  $IF > 1.5$ . Cover letter may include information on potential conflicts of interests in members of Editorial board, as well as a list of non-preferred reviewers with the conflicts of interests explanations.

3. Figures must be sent as separate files in the highest resolution and be embedded in the manuscript in desirable resolution (for the peer-review process only).

4. All Tables with their captions must be sent in a single file apart from the manuscript, and be embedded in the manuscript (for the peer-review process only).

5. Manuscripts may be sent to the members of the Editorial board: Lyudmila N. Ivanitskaya ([lnivanitskaya@sfedu.ru](mailto:lnivanitskaya@sfedu.ru)). Only electronic manuscripts are accepted for evaluation. The manuscript may be prepared using any word processing software, but must be MS Word .doc-format-compatible and be sent in .doc file format.

#### Manuscript structure:

I. Title page. Title page must include Title, full names, e-mails and affiliations (with addresses) of all contributing authors. It is essential to provide the full contacts of the clearly designated corresponding

author, including post address, readers' correspondence e-mail, and contact phone number (for Editorial office only). If the paper is to be published in Russian, please provide Russian and English versions of the Title page.

II. Abstract, keywords and abbreviations. Abstract must be up to 300 words without subsections and references, but with paragraph breaks allowed. Abstract must represent the general structure of the manuscript, its ideas, methods, findings and conclusions. Please provide 4-6 keywords and complete list of abbreviations if these are not common in the field. If the paper is to be published in Russian, please provide both Russian and English versions of Abstract and Keywords.

III. Manuscript with embedded graphics and tables. Reviews, short communications and discussions are freeform manuscripts. For the original papers, the following sections are obligatory: introduction, materials and methods, results and discussion (either combined or separate), limitations, conclusions, acknowledgements (if any), conflicts of interests and references. Acknowledgements section may include gratitude expressions (to those contributed to the study or the manuscript but to extent not sufficient to consider them authors) and group author contributors list. Funding sources should also be provided in Acknowledgements section, if these had not influenced the conclusions made from the study. If any conflicts of interests exist, please provide the information in Conflicts of interests section. Otherwise, Conflicts of interests sections must contain "Nothing to declare" statement.

#### Referencing style:

Within-text references should be provided within brackets and be presented as author(s) and date, e.g. [Ivanov, 1955; Ivanov and Petrov, 2012; Petrov et al., 2014].

Reference section should include alphabetically sorted references. If the paper is to be published in English, Russian references (if any) must be translated and marked with "[Russian]" tag.

Short official or NLM Catalog abbreviations of referenced journals are preferred.

The journal encourages the authors to provide PubMed IDs if possible.

#### *References to an article in a journal:*

Aalen OO, Borgan O, Kvaløy JT. Medical statistics - a subject of increasing breadth and importance. *Stat Med.* 2013;32(30):5221. PMID: 24302282.

If there are more than 5 authors in the reference, please list only first three of them and continue with "[et al.]" expression, e.g.:

#### *References to a book:*

Demidenko E. *Mixed Models: Theory and Applications*. New York: J. Wiley & Sons. 2004.

#### *References to a chapter in a book:*

O'Neil D, Glowatz H, Schlumpberger M. Ribosomal RNA depletion for efficient use of RNA-seq capacity. In *Current Protocols in molecular biology*, editors: Ausubel FM., Brent R, Kingston RE [et al.]. New York: J. Wiley & Sons. 2013. PMID: 23821444.

#### *References to a website/electronic publication:*

NCBI MeSH database: [ncbi.nlm.nih.gov/mesh](http://ncbi.nlm.nih.gov/mesh). Retrieved 10 december 2013.

***The editors thank you for your cooperation!***

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВАЛЕОЛОГИЯ» (АНГЛОЯЗЫЧНАЯ ВЕРСИЯ – JOURNAL OF HEALTH AND LIFE SCIENCES)

Журнал «Валеология» публикует научные работы, которые представляют широкие области биологической и медицинской науки, в том числе молекулярной и клеточной биологии, биохимии, биофизики, физиологии человека, генетики, патологии, фундаментальной и клинической медицины, моделирования биологических процессов, биоинформатики и т.д. Журнал служит форумом для обсуждения проблем на стыке биологии и медицины, которые будут превращены в новые возможности исследований и открытий. В журнале публикуются научные статьи, обзоры, краткие сообщения и письма. Журнал «Валеология» публикует статьи на русском и английском языках. Журнал индексируется Российским научным индексом цитирования и является рекомендованным ВАК РФ. В 2014 году журнал «Валеология» представил заявку в БД Scopus для включения.

### Инструкции для авторов

#### Общие требования

I. Все экспериментальные процедуры, независимо от того, проведены ли они с участием людей (в качестве обследованных) или с использованием лабораторных животных, должны быть проведены в соответствии с биоэтическими нормами. Желательно, чтобы план и протоколы исследования были утверждены локальным комитетом по биоэтике. Следование биоэтическим нормам должно быть четко отражено в разделе «Материалы и методы». Более подробную информацию можно найти по адресам: [unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/](http://unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/) и [grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm](http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm).

II. Журнал «Валеология» работает в соответствии с рекомендациями консорциума COPE (с ними можно ознакомиться по адресу [publicationethics.org](http://publicationethics.org)). Таким образом, все статьи, независимо от их типа, должны представлять оригинальный материал, отвечающий этике опубликования научных работ. Подача к рассмотрению ранее опубликованного материала и плагиат приведут к немедленному отказу в опубликовании и включению всех авторов статьи в «черный список», общий с другими издательствами. Повторное опубликование статьи, ранее опубликованной в журнале «Валеология», приведет к немедленному отзыву статьи из нашего журнала в соответствии с процедурой COPE, и оповещению издательства – третьего лица о нарушении авторами публикационной этики.

#### Подготовка рукописи к передаче в издательство

1. Рукопись должна сопровождаться Письмом в редакцию, рисунками (отдельными файлами), легендами рисунков (в отдельном файле), таблицами и их легендами (в отдельном файле).

2. Письмо в редакцию должно включать полные имена, должности и электронные почтовые адреса (e-mail) двух предлагаемых авторами рецензентов, ни один из которых не должен работать в одной организации ни с одним из авторов. Информацию о том, что предыдущие варианты рукописи проходили рецензирование в журнале с импакт-фактором более 1.5 и не были и не будут опубликованы в нем, можно привести в Письме в редакцию. В Письме в редакцию также можно указать возможные конфликты интересов с членами редакционной коллегии журнала и привести список нежелательных рецензентов с раскрытием природы конфликта интересов.

3. Рисунки из статьи (отдельными файлами) должны быть приведены в как можно более высоком разрешении, но не более 800 dpi. Рисунки могут быть также вставлены в текст рукописи в любом разрешении на усмотрение авторов, но в таком виде они будут использованы только в процессе рецензирования.

4. Легенды рисунков должны быть представлены в одном отдельном от рукописи файле.

5. Все таблицы должны быть присланы в одном отдельном от рукописи файле вместе с легендами к ним. Также таблицы могут быть вставлены в текст рукописи, но в таком виде они будут использованы только в процессе рецензирования.

6. Рукописи должны быть направлены в электронном виде Людмиле Николаевне Иваницкой ([lnivanitskaya@sfn.edu.ru](mailto:lnivanitskaya@sfn.edu.ru)). К рассмотрению принимаются рукописи только в электронном виде. При этом рукописи могут быть подготовлены в любом текстовом редакторе, но отправляемая версия должна быть в .doc формате, полностью совместимом с MS Word.

### Структура рукописи

I. Титульная страница. Она должна включать название, полные имена, электронные почтовые адреса (e-mail), названия организаций (с адресами) всех авторов. Необходимо четко указать автора, отвечающего на корреспонденцию; информация о нем должна включать полный почтовый адрес, e-mail для общения с читателями, контактный телефонный номер (последний будет использоваться только при необходимости и только редакцией журнала). Если рукопись подготовлена к опубликованию на русском языке, необходимо привести русско- и англоязычную версии Титульной страницы.

II. Реферат, ключевые слова и сокращения. Реферат должен быть до 300 слов, не должен иметь подсеций и ссылок на литературу, но может состоять из нескольких абзацев. Реферат должен отражать общую структуру рукописи, ее основные идеи, методы, результаты и выводы. Требуется представить 4-6 ключевых слов (словосочетаний). Список сокращений приводится в случае, если использованные в рукописи сокращения не являются общепринятыми в рассматриваемой области. Если рукопись подготовлена к опубликованию на русском языке, необходимо привести русско- и англоязычные варианты реферата и ключевых слов.

III. Рукопись со вставленными в текст (по желанию авторов) рисунками и таблицами. Структура обзоров, коротких сообщений и писем-обсуждений оформляется на усмотрение авторов. Для оригинальных исследований необходимо наличие каждой из следующих секций: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение (объединенные или отдельные), ограничения, выводы, выражения признательности (или источники финансирования, см. ниже), конфликты интересов, список использованных источников. Секция выражения признательности может включать благодарности тем, кто содействовал проведению работы, но не может быть классифицирован как ее соавтор, а также список участников коллаборационных групп-авторов. Источники финансирования также указываются в этой секции, если они не влияли на сделанные в результате исследования выводы. В этом и других случаях – при наличии конфликтов интересов – необходимая информация должна быть приведена в секции Конфликты интересов. Если конфликты интересов отсутствуют, это также должно быть указано.

### Оформление ссылок:

Внутритекстовые ссылки приводятся в квадратных скобках в формате автор(ы)-год, например: [Ivanov, 1955; Ivanov, Petrov, 2012; Petrov et al., 2014].

Список использованных источников сортируется по алфавиту. Если рукопись готовится к опубликованию на английском языке, все ссылки на русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык и содержать тэг «[Russian]».

Предпочтительно использование коротких официальных или из NLM Catalog сокращений цитируемых журналов.

Желательно приводить PMID цитируемых статей.

*Пример оформления ссылки на статью в журнале:*

Aalen OO, Borgan O, Kvaløy JT. Medical statistics - a subject of increasing breadth and importance. Stat Med. 2013;32(30):5221. PMID: 24302282.

Золотухин ПВ, Лебедева ЮА, Кузьминова ОН, Брюханова ЕК. Модификации и аналоги нуклеиновых кислот: инструменты современной молекулярной биологии. Валеология. 2013;2:27–33.

*Пример оформления ссылки на книгу:*

Demidenko E. Mixed Models: Theory and Applications. New York: J. Wiley & Sons. 2004.

Кирой ВН, Асланян ЕВ. Когнитивная психофизиология. Ростов н/Д.: Изд-во Южного федерального университета, 2012.

*Пример оформления ссылки на главу из книги:*

O'Neil D, Glowatz H, Schlumpberger M. Ribosomal RNA depletion for efficient use of RNA-seq capacity. In Current Protocols in molecular biology, editors: Ausubel FM., Brent R, Kingston RE [et al.]. New York: J. Wiley & Sons. 2013. PMID: 23821444.

Баклаваджян ОГ. Микроэлектрофизиологическое исследование гипоталамической проекции висцеральных и соматических афферентных систем. Механизмы деятельности головного мозга, редактор: Ониани ТН. Тбилиси: Мецниереба. 1975.

*Пример оформления ссылки на электронный ресурс:*

NCBI MeSH database: ncbi.nlm.nih.gov/mesh. Retrieved 10 december 2013.

Научное издание

## **ВАЛЕОЛОГИЯ № 4**

2016

Учредитель: УНИИ Валеологии ЮФУ

Адрес издателя и редакции: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1.  
Тел.: +7(863) 223-08-37, e-mail: lnivanitskaya@sfnedu.ru, сайт журнала: <http://journal.valeo.sfnedu.ru>

Сдано в набор 28.10.2016. Подписано в печать 19.12.2016.  
Выход в свет: 27.12.2016.

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,31. Уч.-изд. л. 8,36.  
Тираж 85 экз. Заказ 5531.  
Цена 250 руб.

Отпечатано в отделе полиграфической, корпоративной и сувенирной продукции Издательско-полиграфического комплекса КИБИ МЕДИА ЦЕНТРА ЮФУ.

Адрес типографии: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 200/1. Тел.: (863) 247-80-51.