

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Геронтология в Европе

Физиологические механизмы
старения

Патогенез и терапия заболеваний
у пожилых

Профилактика преждевременного
старения

Медико-социальные проблемы
пожилого возраста

Advances in Gerontology

2008 № 1
Том 21
Volume 21

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

Russian Academy of Sciences • Division of Biological Sciences
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society
North-Western Branch of RAMS

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 1, № 1

Editorial Board

V.N. Anisimov (St.-Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St.-Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
A.I. Gaziev (Moscow)
L.B. Lazebnik (Moscow)
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)
L.K. Obukhova (Moscow)
A.M. Olovnikov (Moscow)
P.A. Vorobiev (Moscow)

International Advisory Board:

A.L. Arjev (St. Petersburg)	A.I. Martynov (Moscow)
V.V. Bezrukov (Kiev)	N.P. Napalkov (St.Petersburg)
M.I. Davydov (Moscow)	M. Passeri (Parma)
C. Franceschi (Ancona)	M.A.Paltsev (Moscow)
V.S. Gasilin (Moscow)	R.J. Reiter (San Antonio)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	G.S. Roth (Baltimore)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	A.V. Shabalin (Novosibirsk)
D.L. Knook (Leiden)	V.N. Shabalin (Moscow)
V.K.Koltover (Chernogolovka)	V.P. Skulachev (Moscow)
F.I. Komarov (Moscow)	J. Vijg (San Antonio)
O.V. Korkushko (Kiev)	R. Weindruch (Madison)
E.A. Korneva (St. Petersburg)	T. von Zglinicki (Newcastle)
G.P. Kotelnikov (Samara)	O.G. Yakovlev (Samara)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)	

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE

St.PETERSBURG • 2008

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 1, № 1

Редакционная коллегия

В.Н. Анисимов (Санкт-Петербург) — главный редактор
В.Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) — заместитель
главного редактора

П.А. Воробьев (Москва)
А.И. Газиев (Пушино)
Л.Б. Лазебник (Москва)
Ю.П. Никитин (Новосибирск)
Л.К. Обухова (Москва)
А.М. Оловников (Москва)

Редакционный совет:

А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В.В. Безруков	(Киев)	Г.П. Котельников	(Самара)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	А.И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан Антонио)	Н.П. Напалков	(Санкт-Петербург)
В.С. Гасилин	(Москва)	М.А. Пальцев	(Москва)
М.И. Давыдов	(Москва)	М. Пассери	(Парма)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Р.Дж. Рейтер	(Сан Антонио)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж.С. Рот	(Балтимор)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	В.П. Скулачев	(Москва)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	К. Франчески	(Анкона)
Д.Л. Кнук	(Лейден)	А.В. Шабалин	(Новосибирск)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	В.Н. Шабалин	(Москва)
Ф.И. Комаров	(Москва),	О.Г. Яковлев	(Самара)
О.В. Коркушко	(Киев)		

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE с 2001 г.

Успехи геронтологии.—Санкт-Петербург: Эскулап, 2008, Т. 21, № 1, 142 с., илл.

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук**

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

Адрес редакции: 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, проф. В.Н.Анисимову.
Тел. (812) 596-8607. Факс (812) 596-8947.
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110, Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап», тел. (812) 542 4045.
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 01.09.2007 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 17.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарьский пр., 6.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<i>Михайлова О. Н.</i> VI Европейский конгресс Международной ассоциации геронтологии и гериатрии	7	<i>Mikhailova O. N.</i> VI European Congress of the International Association of Gerontology and Geriatrics
<i>Шапошникова В. И.</i> Хронобиологические аспекты геронтологии	14	<i>Shaposhnikova V. I.</i> Chronobiological aspects of gerontology
<i>Манских В. Н.</i> Гипотеза: фагоцитоз aberrантных клеток защищает долгоживущие виды позвоночных от опухолей	27	<i>Manskikh V. N.</i> Hypothesis: Phagocytosis of aberrant cells protects long life span vertebrate species against tumors
<i>Гладышев Г. П.</i> О механизме влияния продуктов питания на продолжительность здоровой жизни	34	<i>Gladyshev G. P.</i> Mechanism of influence of foodstuff on healthy longevity
<i>Захарченко В. М., Успенский Ю. П., Фрейдина Д. А., Медведева Т. В.</i> Пищевое поведение людей в пожилом возрасте	37	<i>Zakharchenko V. M., Uspenskiy Yu. P., Freidinova D. A., Medvedeva T. V.</i> Eating attitude of people in advanced age
<i>Саско А., Никулин М.</i> Гибкие регрессионные модели для динамического прогнозирования выживания в старости при наличии раковых или других хронических заболеваний	41	<i>Sasco A., Nikulin M.</i> Flexible regression models for dynamic prediction of survival in elderly in presence of cancer or other chronic diseases
<i>Карпенко Л. Ю., Бахта А. А., Суховольский О. К.</i> Возрастные особенности состояния антиоксидантной системы организма здоровых собак	49	<i>Karpenko L. Yu., Bakhta A. A., Sukhovolsky O. K.</i> Age-related peculiarities of antioxidant system in healthy dogs
<i>Войтенков В. Б., Попович И. Г., Арутюнян А. В., Опарина Т. И., Прокопенко В. М.</i> Влияние пептида дельта-сна на свободно-радикальные процессы в головном мозгу и печени мышей при различных световых режимах	53	<i>Voitenkov V. B., Popovich I. G., Arutjunyan A. V., Oparina T. I., Prokopenko V. M.</i> Effect of delta-sleep inducing peptide on free-radical processes in brain and liver of mice at various light regimens
<i>Кочеткова Н. Г.</i> Влияние фетальных тканей на процессы инволюции тимуса в эксперименте	56	<i>Kochetkova N. G.</i> The impact of fetal tissues on the experimental processes of thymus involution
<i>Козина Л. С.</i> Исследование антигипоксических свойств коротких пептидов	61	<i>Kozina L. S.</i> Investigation of antihypoxic properties of short regulatory peptides
<i>Козина Л. С., Арутюнян А. В., Стволинский С. Л., Хавинсон В. Х.</i> Оценка биологической активности регуляторных пептидов в модельных экспериментах <i>in vitro</i>	68	<i>Kozina L. S., Arutjunyan A. V., Stvolinsky S. L., Khavinson V. Kh.</i> The valuation of biological activity of regulatory peptides in model experiments <i>in vitro</i>
<i>Князькин И. В.</i> Мелатонин, старение и опухоли предстательной железы	74	<i>Knyazkin I. V.</i> Melatonin, ageing and tumors of the prostate
<i>Князькин И. В.</i> Экстрапинеальный мелатонин в процессах ускоренного и преждевременного старения у крыс	80	<i>Knyazkin I. V.</i> Extrapineal melatonin in processes of accelerated and premature aging in rats

<p><i>Князькин И. В.</i> Пинеальная железа и экстрапинеальные источники мелатонина в висцеральных органах при естественном старении человека</p>	83	<p><i>Knyazkin I. V.</i> Pineal gland and extrapineal melatonin in visceral organs during natural human aging</p>
<p><i>Бурда Ю. А., Селятицкая В. Г., Трофимов А. В., Шабалин А. В.</i> Ассоциация возрастной динамики магнито-чувствительности с артериальной гипертензией</p>	86	<p><i>Burda Yu. A., Selyatitskaya V. G., Trofimov A. V., Shabalin A. V.</i> Association of age magnetosensitivity dynamics with arterial hypertension</p>
<p><i>Лукьянов Н. Г., Рожков В. О., Пайвин А. А., Хубулава Г. Г., Козлов К. Л.</i> Диастолическая функция левого желудочка у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца до и после операции коронарного шунтирования</p>	91	<p><i>Lukyanov N. G., Rogkov V. O., Payvin A. A., Khubulava G. G., Kozlov K. L.</i> Diastolic function of the left ventricle in sick people of elderly and old age with ischemic heart disease before and after the coronary shunting operation</p>
<p><i>Китачев К. В., Хубулава Г. Г., Сазонов А. Б., Козлов К. Л., Кулага В. А., Юрченко Д. Л., Лукьянов Н. Г., Яковлев Н. Н.</i> Особенности патогенеза хронической ишемии нижних конечностей у пациентов старших возрастных групп</p>	97	<p><i>Kitachov K., Khubulava G., Sazonov A., Kozlov K., Kulaga V., Yurchenko D., Lukyanov N., Yakovlev N.</i> Pathogenesis of chronic lower extremities arterial insufficiency in gerontological patients</p>
<p><i>Боровкова Т. А., Мякотных В. С.</i> Кардиоваскулярная и цереброваскулярная патология в пожилом и старческом возрасте: клинические и морфологические аспекты взаимоотношений</p>	100	<p><i>Borovkova T., Myakotnykh V.</i> Cardiovascular and cerebrovascular pathology in old patients: clinical and morphological aspects of interrelations</p>
<p><i>Боровкова Т. А., Мякотных В. С., Берзин С. А.</i> Сердечно-сосудистая патология у больных пожилого и старческого возраста с фатальными злокачественными новообразованиями</p>	108	<p><i>Borovkova T., Myakotnykh V., Berzin S.</i> Cardiovascular pathology in old patients with fatal malignant tumours</p>
<p><i>Шабалин А. В., Сентякова Т. Н., Ходыкина Е. Н.</i> Показатели сосудисто-клеточного коагуляционного гемостаза и фибринолиза при артериальной гипертензии у пациентов разного возраста</p>	116	<p><i>Shabalin A. V., Sentyakova T. N., Khodykina E. N.</i> The indices of cellular and vascular, coagulatory haemostasis and fibrinolysis in arterial hypertension of patients of different age groups</p>
<p><i>Попова С. А., Свиридкина Л. П., Топорова С. Г.</i> Возрастные изменения функций лимфатической системы при экзогенной интоксикации и пути их коррекции</p>	122	<p><i>Popova S. A., Sviridkina L. P., Toporova S. G.</i> Age specific disorders in lymphatic system functions in exogenic intoxication and the ways of their correction</p>
<p><i>Нагин А. П., Козлов В. И., Вишняков А. А.</i> Состояние мукоцилиарной системы у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких</p>	127	<p><i>Nagin A. P., Kozlov V. I., Vishnyakov A. A.</i> State of mucociliary system in patients of senior age suffering from chronic obstructive pulmonary diseases</p>
<p><i>Меркурьева Г. А., Рыжак Г. А.</i> Влияние пептидного препарата эпифиза на суточный профиль артериального давления у женщин среднего и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией</p>	132	<p><i>Merkurieva G. A., Ryzhak G. A.</i> Effect of pineal gland peptide medication on the diurnal profile of arterial pressure in middle-aged and elderly women with ischemic heart disease and arterial hypertension</p>

<p><i>Вебер П., Мелузинова Х., Кубесова Х., Полкарова В., Кокуркова Б., Стриова А., Фенклова Е., Сливовая И., Хейлова Д., Писарчикова М., Томечкова Т.</i></p>	143	<p><i>Weber P., Melužínová H., Kubešová H., Polcarová V., Kocourková B., Striová A., Fenclová E., Slívová J., Hejlová D., Písarčíková M., Tomečková T.</i></p>
<p>Лечение инсулином больных диабетом старше 75 лет. Опыт и результаты, полученные у амбулаторных пациентов</p>		<p>Insulin treatment in diabetics 75+ years: experiences and results in outpatient care</p>
<p><i>Нечаева Г. И., Темникова Е. А., Солодникова Л. Д.</i> К вопросу о медико-социальной работе в комплексном ведении больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью</p>	148	<p><i>Nechaeva G. I., Temnikova E. A., Solodnikova L. D.</i> On medical and social work in the complex treatment of senile age patients with chronic heart failure</p>
<p><i>Прокопенко Н. А.</i> Роль социально-гигиенических факторов и психофизиологических особенностей личности в старении организма</p>	153	<p><i>Prokopenko N. A.</i> Role of social-hygienic factors and psychophysiological characteristics in human aging</p>
<p><i>Процаев К. И., Ильницкий А. Н., Зезюлин П. Н., Филиппов С. В., Лукьянов А. А., Жернакова Н. И.</i> Медико-социальные проблемы геронтологии и гериатрии: осведомленность населения и медицинских работников</p>	160	<p><i>Prashchayeu K. I., Ilnitski A. N., Zezjulin P. N., Filippov S. V., Lukyanau A. A., Zhernakova N. I.</i> Medical and social problems in gerontology and geriatric: the positions of patients and medical personnel</p>
<p><i>Бисюк Ю. В.</i> Некоторые правовые аспекты оказания экстренной медицинской помощи больным пожилого и старческого возраста</p>	165	<p><i>Bisyuk Yu. V.</i> Legal aspects of urgent medical help for elderly and old sick patients</p>

О. Н. Михайлова

VI ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ 5–8 ИЮЛЯ 2007 Г., САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

5–8 июля 2007 г. в Санкт-Петербурге впервые в истории России состоялся Европейский конгресс Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (МАГГ). VI Европейский конгресс МАГГ был организован Геронтологическим обществом РАН по поручению Европейского регионального отделения МАГГ. Головной организацией по проведению конгресса был Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. Необходимо отметить, что конгресс проводился в рамках Программы исследований ООН по вопросам старения в XXI в. Цели и задачи конгресса, выраженные в его девизе «Благополучное старение для всех европейцев», соответствовали основным целям и задачам Программы ООН и созданию «Общества для всех возрастов». По словам руководителя Программы ООН по старению А. В. Сидоренко (США), она определяет приоритетные направления исследований и сбора информации, которые должны лечь в основу политики по отношению к старению населения Земли. В то же время Программа призвана способствовать сосредоточению научных исследований в тех областях знаний, связанных со старением, в которых результаты этих исследований смогут найти реальное практическое применение.

Научной программе конгресса предшествовали заседание Совета МАГГ, на котором присутствовали президенты национальных геронтологических обществ мира, и заседание Совета Европейского регионального отделения МАГГ (ЕРОМАГГ). Были заслушаны отчеты президента ЕРОМАГГ, секретаря, казначея и председателей секций, а также отчет Оргкомитета конгресса. После этого состоялись выборы нового состава Исполнительного комитета ЕРОМАГГ. Новым президентом ЕРОМАГГ был избран проф. Ж.-П. Байенс (Бельгия), секретарем — проф. А. Штакельбергер (Швейцария), казначеем — проф. Д. Кучинотта (Италия). Председателем клинической секции была избрана

проф. Е. Топинкова (Чехия), секретарем секции — проф. П. Кроум (Великобритания), председателем биологической секции — проф. В. Х. Хавинсон (Россия), секретарем — проф. С. Раттан (Дания), председателем социальной секции — проф. Г.-И. фон Кондратовиц (Германия), секретарем — Дж. Филипс (Великобритания). Таким образом, в члены Исполкома МАГГ впервые в истории был выбран российский ученый — директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсон. В ходе заседания состоялись выборы страны и города проведения VII Европейского конгресса МАГГ в 2011 г. Было принято решение о том, что следующий Европейский конгресс МАГГ состоится в г. Болонья (Италия).

В конгрессе приняли участие более 1500 ученых из 70 стран мира, включая страны Южной и Северной Америки, Азии, Ближнего Востока, а также Австралию и Новую Зеландию и т.д. Торжественное открытие конгресса состоялось в Таврическом дворце. С приветствием к участникам и гостям конгресса обратились почетный президент конгресса председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ С. М. Миронов, вице-губернатор Санкт-Петербурга Л. А. Косткина, президент РАМН М. И. Давыдов, летчик-космонавт дважды Герой Советского Союза Г. М. Гречко, руководитель Программы ООН по старению А. В. Сидоренко, президент Международной ассоциации геронтологии и гериатрии Р. М. Гимараш, президент конгресса проф. В. Н. Анисимов. Приветствия участникам конгресса прислали губернатор Санкт-Петербурга В. И. Матвиенко и полномочный представитель Президента РФ в Северо-Западном федеральном округе И. И. Клебанов, вице-президент РАН лауреат Нобелевской премии академик Ж. И. Алферов, вице-президент РАН академик А. И. Григорьев. В рамках торжественной церемонии открытия председатель Совета

Федерации С. М. Миронов наградила двух выдающихся долгожителей России Почетными грамотами Совета Федерации Федерального Собрания РФ. Грамота «За большой вклад в реализацию социальной политики РФ, развитие медицинской науки и практики, пропаганду здорового образа жизни» была вручена академику РАМН Федору Григорьевичу Углову, долгожителю в профессии, известному российскому хирургу, которому исполнилось 102 года. Старейшая жительница планеты, долгожитель из Республики Саха (Якутия) Варвара Константиновна Семенникова 1890 года рождения награждена грамотой «За многолетний добросовестный труд и большой вклад в пропаганду здорового образа жизни». Почетная грамота для вручения В. К. Семенниковой была передана Постоянному представителю Республики Саха (Якутия) в Санкт-Петербурге Г. М. Макаровой.

На церемонии открытия конгресса были также вручены дипломы почетных членов Геронтологического общества РАН академику РАМН Б. А. Лапину (Россия) и проф. К. Франчески (Италия), а также дипломы и премии победителям конкурса молодых ученых России по геронтологии и гериатрии за 2006 г. — Е. Ю. Голубевой (Поморский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Архангельск) и А. В. Шмалий (НИИ медицинской приматологии РАМН, Сочи—Адлер). Директору Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсону была вручена благодарственная грамота от полномочного представителя Президента РФ в Северо-Западном федеральном округе «За добросовестный многолетний труд, большой личный вклад в развитие отечественной геронтологии и разработку методов сохранения здоровья населения России».

В течение трех рабочих дней конгресса было прочитано 5 пленарных и 10 программных лекций, состоялось 49 симпозиумов, 5 секционных и 6 стендовых заседаний, в материалах конгресса опубликовано 925 тезисов докладов. Конгресс отразил растущий интерес ученых и специалистов к медицинским и социальным проблемам людей пожилого возраста, биологии старения, разработке новых подходов и методов профилактики преждевременного старения.

Обширный круг вопросов, включенных в программу конгресса, позволил ученым из различных стран мира поделиться знаниями и достижениями по социальным, биологическим, клиническим

аспектам старения и сконцентрировать внимание на наиболее значимых вопросах геронтологии.

Доклады клинической секции были посвящены, в основном, вопросам диагностики и лечения возрастной патологии. Традиционно большой интерес вызвал симпозиум «Остеопороз у пожилых» (председатель проф. М. Пассери, Италия), на котором прозвучали новейшие данные украинских ученых (с докладом выступил проф. В. В. Поворознюк, Украина) о влиянии пептидных регуляторов на структурный и функциональный статус костной ткани при старении. Большую аудиторию собрал симпозиум «Болезнь Альцгеймера: время для профилактики», проходивший под председательством проф. Б. Велласа (Франция). На нем были представлены результаты исследования 2800 пациентов в рамках программы GUIDAGE. Интересными были симпозиумы «Актуальные проблемы лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний» (председатели проф. Х. Рибера-Касадо, Испания, и академик РАМН Л. А. Бокерия, Россия); «Сенсорные проблемы: их оценка и лечение» (председатели проф. Ж.-П. Байенс, Бельгия, и докт. мед. наук С. В. Трофимова, Россия); «Безопасность пациентов и качество помощи: медсестринский уход за пожилыми» (председатели проф. М. Шуурманс, Нидерланды, и проф. Е. Г. Зоткин, Россия). Канадский ученый посвятил свой доклад преимуществам домов сестринского ухода. Современным подходам к кардиопротекции посвятил свой доклад чл.-кор. РАМН В. Е. Шляхто (Россия). На конгрессе получили освещение и такие вопросы, как финансирование гериатрической помощи (проф. П. А. Воробьев, Россия; проф. М. Клозон, Бельгия).

Необходимо отметить междисциплинарный симпозиум ЕРОМАГГ «Медицина антистарения: от мифов к практике», в котором приняли участие члены Исполкома ЕРОМАГГ из Великобритании, России, Италии, Бельгии, Германии, Франции, специализирующиеся в области биogerонтологии, клинической и социальной геронтологии. Особого внимания заслуживает симпозиум «Гериатрический рак: как избежать избыточного или недостаточного лечения» (председатели академик РАМН Н. П. Напалков, Россия, и проф. М. Давидович, Сербия), на котором на примере рака была освещена глобальная проблема увеличения доли неинфекционных заболеваний в структуре заболеваемости населения.

Работа биологической секции была посвящена ключевым проблемам изучения механизмов старения и долголетия, а также профилактике преждевременного старения. Она началась с

симпозиума «Эволюция и генетика старения». Существует ли генетическая программа старения и каковы гены, определяющие долголетие? На эти вопросы постарались ответить участники симпозиума. Председатель симпозиума проф. Т. Кирквуд (Великобритания) в своем докладе защищал известную, но не всеми поддерживаемую гипотезу об отсутствии генетической программы старения. Старение, по его мнению, связано, в первую очередь, с накоплением соматических мутаций. В то же время, гены, контролирующие репарацию ДНК и систему антиоксидантной защиты, могут оказывать влияние на продолжительность жизни. Один из ведущих генетиков нашей страны чл.-кор. РАН В. С. Баранов подчеркнул важность изучения генетических маркеров, ответственных за наследственную предрасположенность к многофакторным заболеваниям, связанным со старением. Под руководством В. С. Баранова в Санкт-Петербургском институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАН разработаны и уже используются с этой целью два ДНК-чипа: «фармакогенетический биочип», определяющий экспрессию генов метаболизма ксенобиотиков, и «кардиочип» (оценка генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям). В рамках транснациональных проектов проводится анализ генетических особенностей долгожителей различных стран Европы с целью выявления генов, ответственных за долголетие, о чем сообщила в своем докладе проф. Е. Слэгбум (Нидерланды).

Следует отметить, что продолжительность жизни определяется не только и не столько генетическими факторами, сколько образом жизни. О роли взаимодействия эндогенных и средовых факторов в механизмах старения и связанных с возрастом заболеваний говорилось в обстоятельной пленарной лекции президента конгресса проф. В. Н. Анисимова. Он подчеркнул, в частности, что многие факторы окружающей среды (экспозиция к мутагенам и канцерогенам, высокожировая диета, воздействие света ночью и т. д.) могут приводить как к ускоренному старению, так и к развитию ассоциированных с возрастом болезней. Экспериментальные исследования показали, что у генетически модифицированных животных существует связь между ускоренным старением и стимуляцией развития опухолей. Стратегия профилактики рака должна включать не только уменьшение экспозиции к экзогенным канцерогенным факторам, но и нормализацию внутренней среды организма.

Большой интерес вызвал симпозиум «Свободные радикалы и старение» (председатель проф. А. В. Арутюнян, Санкт-Петербург). Несмотря на то, что роль свободных радикалов в механизмах старения изучается уже несколько десятилетий, актуальность этой проблемы не снижается. Проводится поиск антиоксидантных препаратов, способных затормозить процесс старения и развитие ассоциированных с возрастом заболеваний и увеличить продолжительность жизни человека. Оригинальным направлением этих исследований являются работы, проводимые в рамках большого совместного исследования, осуществляемого учеными крупных научных центров Москвы (МГУ), Петербурга (НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова) и других регионов России, а также зарубежными учеными под общим руководством академика РАН В. П. Скулачева. Это самый большой проект в области фундаментальной геронтологии, осуществление которого стало возможным благодаря финансовой поддержке со стороны крупного отечественного бизнесмена Олега Дерипаски. В основе проведения данного исследования — гипотеза В. П. Скулачева о важной роли вырабатываемых в митохондриях свободных радикалов кислорода, в осуществлении программы старения, связанной с индукцией апоптоза в различных органах стареющего организма. Для торможения старения академик В. П. Скулачев с сотрудниками предложил использовать синтезированный ими ряд антиоксидантов, действие которых направлено на митохондрии. Доклад В. П. Скулачева вызвал огромный интерес. Основные вопросы касались возможности внедрения в клинику результатов экспериментальных исследований. В другом сообщении, представленном известными специалистами в области изучения свободно радикальных процессов профессорами А. А. Болдыревым (Москва) и А. В. Арутюняном (Санкт-Петербург), было показано, что короткие регуляторные пептиды — эпигалон, вилон и карнозин защищают организм от окислительного стресса, вызывая стимуляцию антиоксидантных ферментов, что сопровождается увеличением продолжительности жизни животных, снижением частоты хромосомных aberrаций и торможением развития опухолей.

Известным природным регулятором является гормон эпифиза мелатонин, связь которого со старением обсуждалась на отдельном симпозиуме. Общий обзор проблемы представил проф. И. Туиту (Франция). Анализ экспериментальных данных и возможных механизмов влияния мела-

тонины на продолжительность жизни и развитие опухолей был дан на основе исследований, проведенных в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург), в докладе докт. биол. наук И. Г. Попович. Доклад проф. И. М. Кветного и докт. биол. наук Т. В. Кветной (СПб ИБГ СЗО РАМН) был посвящен ключевой роли экстрапинеального мелатонина как паракринной сигнальной молекулы при старении, а также использованию уровня экскреции с мочой метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина как биологического маркера при диагностике и оценке прогноза опухолевых и неопухолевых заболеваний. В частности, было показано снижение уровня экскреции этого метаболита при болезни Альцгеймера, а также при раке легких и желудочно-кишечного тракта у человека. Исключительно интересным был доклад канд. биол. наук А. М. Оловникова (Москва), известного как автора «теломерной теории старения». Дальнейшим развитием этой теории является выдвинутая А. М. Оловниковым «хрономерная теория». Автор предполагает, что старение организма определяется укорочением «хрономер» — специальных молекул ДНК, гипотетически перихромосомных органелл, локализующихся в постмитотических клетках гипоталамуса. Процесс укорочения хрономер находится под контролем эпифиза. Таким образом, хромеры являются основным звеном «часов жизни» в головном мозгу млекопитающих. Клеточное старение *in vitro*, в том числе лимит Хейфлика, определяется недостаточной репликацией концевых отделов других перихромосомных молекул ДНК, названных автором «принтомерами», играющих ключевую роль в клеточной дифференциации и морфогенезе.

В рамках симпозиума «Молекулярные механизмы старения» одним из наиболее важных был доклад проф. Дж. Хойджмейкера (Нидерланды), посвященный сопоставлению синдромов ускоренного старения, сопровождающихся нарушением репарации ДНК, у человека (пигментная ксеродерма, синдром Кокейна, трихотриодистрофия) с аналогичными изменениями у мутантных мышей с дефицитом нуклеотидной эксцизионной репарации ДНК. Часть таких синдромов характеризуется повышенной предрасположенностью к раку (пигментная ксеродерма), тогда как другие, например трихотриодистрофия, по-видимому, защищают от рака. Одновременно показано, что накопление повреждений ДНК нарушает осуществляемый при участии инсулиноподобного фактора роста I (IGF I) контроль над процессами старения и раз-

вития рака. Ассоциированной проблеме инсулинорезистентности был посвящен доклад известного онкоэндокринолога проф. Л. М. Берштейна (НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург). Автор подчеркнул, что, наряду с возрастными изменениями в продукции стероидов и метаболизме, инсулинорезистентность является основой развития связанных с возрастом хронических неинфекционных заболеваний, включая рак. В докладе докт. биол. наук А. А. Москалева (Сыктывкар) были представлены данные по ускоренному старению, вызываемому малыми дозами гамма-радиации у дрозофил с различными типами мутаций и дефектами репарации ДНК.

Специальный симпозиум был посвящен старению иммунной системы. Среди представленных на нем сообщений следует отметить доклад академика Г. М. Бутенко (Украина), посвященный роли иммуностарения в программном старении, и доклад проф. Т. Фулопа (Канада), продемонстрировавший связь изменений липидных рафтов при старении с нарушениями иммунных реакций, обусловленных Т-лимфоцитами, что может вести к увеличению предрасположенности стареющих людей к инфекциям, раку и аутоиммунным заболеваниям.

Среди теоретических докладов по механизмам старения интерес представил доклад проф. В. К. Кольтовера (Черноголовка) «Старение и надежность стохастических свободно-радикальных модуляций программируемых генетических мелодий». Автор постулирует, что продолжительность жизни зависит от надежности работы критических генов высокого иерархического уровня, регулирующих процесс старения. На основании анализа экспериментальных кривых смертности автор пришел к заключению, что таких генов должно быть около десяти. Повреждение этих генов, вызываемое свободными радикалами, может ограничивать продолжительность жизни.

Следует отметить, что впервые на геронтологическом конгрессе был организован симпозиум «Геронтология *in silico*» (математические модели геронтологии). В нем участвовали крупные отечественные математики, работающие ныне как в России (В. Н. Новосельцев, А. И. Михальский), так и в других странах мира — США (А. И. Яшин), Франция (М. С. Никулин), ЮАР (М. Финкельштейн). Предложенные ими модели позволяют не только оценить возможные механизмы старения и пределы долголетия (связанные, в частности, с потреблением кислорода, физической

нагрузкой, репродуктивным статусом, потреблением калорий, надежностью систем репарации), но и использовать их при анализе демографических данных и лонгитюдных исследований старения у человека.

Важнейшей проблемой, обсуждавшейся на специальном симпозиуме, была профилактика преждевременного старения. Симпозиум открылся докладом директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсона «Перспективы применения пептидных биорегуляторов в геронтологии». На основании многолетних исследований, проводимых по инициативе и под общим руководством В. Х. Хавинсона в сотрудничестве с НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и другими научными центрами Советского Союза и России, впервые было убедительно показано, что синтезированные геропротекторные пептиды, регулирующие экспрессию генов и синтез специфических белков, ответственных за клеточную дифференциацию и пролиферацию, являются информационными регуляторами генетической стабильности и могут быть использованы для корректировки генетической предрасположенности организма к возрастной патологии, что послужило основой нового направления гериатрии — биорегулирующей терапии. В докладе были представлены многочисленные экспериментальные данные о геропротекторных свойствах синтезированных пептидов.

Своеобразным продолжением доклада В. Х. Хавинсона явилось выступление академика АМН Украины О. В. Коркушко «Пептидная коррекция мелатонинпродуцирующей функции эпифиза у пожилых людей». Проводимое в сотрудничестве с СПб ИБГ СЗО РАМН многолетнее изучение эффекта введения пептидных препаратов тимуса и эпифиза тысячам пациентов показало, что подобное воздействие снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в два раза, уменьшает частоту инфекционных заболеваний, увеличивает плотность костной ткани, препятствуя остеопорозу, повышает уровень мелатонина и улучшает функции иммунной и сердечно-сосудистой системы. Среди других сообщений, представленных на этом симпозиуме, можно отметить выступление проф. И. Ж. Надя (Венгрия), защищавшего возможность безопасного применения гормона роста при старении, что вызвало критическую реакцию значительной части участников симпозиума. Интересным выступлением на секционном заседании биологической секции было сообщение Н. Сафразян (Мексика)

об увеличении продолжительности жизни и частоты беременности у крыс Вистар, получавших диету, обогащенную морковью, что лишний раз подтвердило важность диетических факторов для профилактики преждевременного старения. Следует учитывать, что подобные рекомендации, в частности, касающиеся диеты, должны носить индивидуальный характер, зависящий от генетических особенностей человека. Этой проблеме был посвящен доклад эксперта Европейской комиссии по геномике здоровья проф. Е. В. Барановой (Франция). В настоящее время в Европе осуществляются генетические проекты, позволяющие выявить механизмы взаимодействия между окружающей средой и геномом, на основании которых можно разрабатывать персонализированные программы для пожилых по «здоровому старению».

В своей пленарной лекции проф. П. Брюндин (Швеция) рассказал о том, почему именно болезнь Паркинсона считается приемлемой мишенью для клеточной терапии. Прежде всего, в отличие от многих других заболеваний (в том числе нейродегенеративных), болезнь Паркинсона патологически основывается на преимущественной гибели клеток одного типа и одной локализации — дофаминергических нейронов *substantia nigra pars compacta*. В связи с этим технология, которая позволила бы заместить погибшие клетки данного типа, могла бы привести к значимому улучшению состояния больных, страдающих болезнью Паркинсона, на этапе истощения возможностей традиционной фармакотерапии. К настоящему времени несколько популяций клеток рассматриваются как потенциально пригодные для применения в качестве субстрата клеточной терапии. Среди них — мультипотентные нервные стволовые клетки (НСК), мультипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и мультипотентные нервные стволовые/прогениторные клетки плода. Значительную часть своего выступления проф. П. Брюндин посвятил обзору тактики, техники и результатов применения стволовых/прогениторных клеток плода в терапии болезни Паркинсона. К настоящему времени в мире произведено около 400 трансплантаций такого типа, из них 18 — в Лунде (Швеция). Действительно, успешная имплантация таких клеток может привести к значимому восстановлению функций у пациентов, сопровождающемуся значительным увеличением скорости движений и снижением ригидности, а также общим улучшением качества жизни. В то же время, такой подход

связан с важнейшими трудностями этического и технического характера. Он также характеризуется значительной вариабельностью исхода трансплантационных процедур и развитием в большой доле случаев значимых побочных эффектов (дискинезий). Таким образом, для широкого применения стратегии клеточной терапии болезни Паркинсона в клинической практике необходим подход, основанный на использовании альтернативных источников клеточного материала.

В своем выступлении проф. П. Брюндин осветил технологические принципы, используемые в настоящее время для направленной дифференциации НСК, ГСК и ЭСК в дофаминергические нейроны, сравнил их эффективность и указал на особенности и различия этих субпопуляций стволовых клеток. Кроме того, он особо указал на риски, связанные с применением плюрипотентных и мультипотентных клеток в трансплантации, — в первую очередь риски онкологического характера (развитие тератом и нетератомных опухолей). В заключение проф. П. Брюндин выразил уверенность, что несомненный прогресс в данной области дает возможность надеяться на адаптацию лабораторных экспериментальных технологий к нуждам практической медицины в течение ближайших 10–15 лет. По его мнению, ЭСК являются популяцией клеток, обладающей наиболее многообещающим в отношении применения в терапии болезни Паркинсона спектром уникальных биологических свойств. Председательствовавший на лекции проф. П. Брюндина акад. РАН М. В. Угрюмов подчеркнул принципиальную важность и объективность доложенных результатов.

Наряду с фундаментальными и научно-практическими вопросами большое внимание было уделено социальной проблематике. Из 49 симпозиумов в научной программе конгресса 20 было посвящено социальным вопросам. В социальном разделе конгресса было представлено более 400 сообщений на тему повышения качества жизни и особенностей оказания медико-социальной помощи пациентам пожилого и старческого возраста в различных социально-экономических условиях. Следует подчеркнуть, что значительное внимание было уделено демографическим аспектам старения населения. В сообщениях, сделанных в рамках секции «Демография старения» под председательством проф. Ж.-М. Робина (Франция) и докт. биол. наук Г. Л. Сафаровой (Санкт-Петербург, Россия), был дан сравнительный анализ возрастной структуры и показателей старения для европейских стран, рассмотрена связь старения и глобального потепления,

предложен новый подход к оценке старения, основанный на понятии «prospective age», представлена биодемографическая теория надежности в старении и долголетия.

Демографическую ситуацию в нескольких государствах на постсоветском пространстве специалисты справедливо оценивают как критическую. Поиск решения проблем преждевременного старения и снижения численности населения евразийских государств с «переходной» экономикой требует мобилизации ресурсов мирового научного сообщества. Специальный симпозиум был посвящен миграции пожилых, в особенности миграции из Северной Европы в Испанию — «Международная миграция пожилых» (председатели А. Л. Блаакильде, Дания, и К. Шривер, Испания). К демографической проблематике примыкают вопросы старения рабочей силы — симпозиум «Будущее старения рабочей силы в Европе: важность психосоциальных факторов» (председатели Й. Перек-Биалас, Польша, и К. Теш-Рёмер, Германия).

Глубоко и разносторонне были рассмотрены вопросы межпоколенных взаимосвязей, проблемы, стоящие перед социальными работниками, направления развития социальных услуг, вопросы качества жизни пожилых и качества ухода за ними, вопросы совершенствования обучения. Отдельный симпозиум и круглый стол были посвящены дискриминации пожилых и насилию над ними. Большое внимание было уделено политике в области старения — симпозиум «Старение и политика в Европе», председатели проф. А. Уолкер (Великобритания) и проф. В. П. Фокин (Тула, Россия).

Российские исследователи представили значительное число докладов по социальной проблематике. Программная лекция проф. В. Н. Шабалина была посвящена роли смерти в духовной жизни человечества. Кроме того, представители России являлись сопредседателями трех симпозиумов: проф. Н. О. Захарова, Самара («Психосоциальные измерения и образ жизни пожилых людей в пяти европейских странах: сравнительные результаты проекта ZINCAGE»), докт. биол. наук Г. Л. Сафарова («Демография старения») и проф. В. А. Фокин («Старение и политика в Европе») — и круглого стола (проф. К. Л. Козлов «Геронтологические»), а также представили 7 докладов в рамках симпозиумов.

В рамках конгресса состоялось совещание Международной ассоциации предотвращения насилия над пожилыми людьми (председатель А. Ловенштайн, Израиль).

Подготовка и проведение конгресса осуществлялись благодаря поддержке, в том числе финансо-

вой, со стороны правительства Санкт-Петербурга, а также ряда отечественных и зарубежных компаний. Генеральным спонсором конгресса выступило ЗАО «СИА Интернейшнл» (генеральный директор И. Ф. Рудинский). Основными спонсорами явились «Access Industries» (председатель Правления Л. Блаватник), ОАО «Талион» (генеральный директор А. И. Ебралидзе), ЗАО «Илим Палп Энтерпрайз» (председатель Совета директоров Э. Д. Смушкин), Банк «Новый символ», (председатель Правления С. А. Черноморов), Фонд «БОБЕК» (председатель Фонда С. А. Назарбаева), ООО «СИА Пептайдс» (генеральный директор Г. А. Рыжак), ООО «Национальный научно-производственный центр технологии омоложения» (генеральный директор П. А. Солдатенков), ОАО «Корпорация “ВСМПО-Ависма”» (генеральный директор В. В. Тетюхин), ОАО «СОГАЗ» (председатель Правления В. Э. Янов), Северо-Западный банк Сбербанка России (председатель Правления А. Л. Логинов), ETIRC Life Sciences S.a.r.l. (президент Р. Пипер), Государственный музей истории Санкт-Петербурга (директор А. Н. Колякин), Клуб друзей Петропавловской крепости, Продюсерский

центр «Арт-Ассамблеи» (президент Е. С. Сахно), ООО «Балтийская ювелирная компания» (президент М. Г. Сасонко) и др.

Основными информационными спонсорами конгресса явились Издательский дом «Каргер» (Швейцария), журнал «Успехи геронтологии», «Вестник Геронтологического общества РАН», Издательский дом «Санкт-Петербургские ведомости» (генеральный директор и главный редактор С. А. Слободской), ООО «Аргументы и факты—Петербург» (генеральный директор М. Н. Баранова), Российский биомедицинский журнал «Medline.ru» (главный редактор Б. О. Войтенков).

В процессе работы конгресса принято решение о проведении в Санкт-Петербурге в 2008 г. Консультативного совещания ООН для стран постсоветского пространства.

Проведение столь престижного конгресса в Санкт-Петербурге является признанием высокого авторитета российской геронтологической науки и лидирующего положения северной столицы в этой области.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 7–13

O. N. Mikhailova

**VI EUROPEAN CONGRESS OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS
JULY 5–8, 2007, ST. PETERSBURG, RUSSIA (MEETING REPORT)**

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of NWB of RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg,
197110, Russia; e-mail: ibg@gerontology.ru

*В. И. Шапошникова***ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕРОНТОЛОГИИ**

Государственный научно-исследовательский институт социально-экономических проблем и спортивно-оздоровительных технологий, Санкт-Петербургский государственный университет физической культуры им. П. Ф. Лесгафта, 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35; sport-and-health@mail.ru

В работе представлена гипотеза старения с позиций хронобиологии. Сохранение четкости работы «биологических часов» организма человека, его временной генетической программы является гарантией его жизнеспособности, а нарушение упорядоченности биологических процессов (десинхроноз) может стать разрушительным, вредоносным для организма, приводить к заболеваниям и ускорять процессы старения организма. В настоящей статье представлены результаты собственных исследований, а также итоги обобщения данных других ученых по многолетним и годовому эндогенному циклам человека. Определены «зоны риска», в которых повышается возможность заболеваний и летальных исходов. Полученные данные позволили утверждать о существовании временной генетической программы годового эндогенного цикла, который начинается от месяца зачатия, включает 9 мес эмбрионального периода плюс 3 мес после даты рождения. Выдвинута гипотеза о существовании временной генетической программы триместров эндогенного года. Сделано предположение о том, что одной из существенных причин старения организма и преждевременной смерти человека являются «нарушения в работе биологических часов» организма, возникающие от негативных воздействий в периоды повышения интенсивности метаболических процессов.

Ключевые слова: «биологические часы» организма, временная генетическая программа индивидуального развития, эндогенный годовой цикл человека, «зоны риска»

Вопросы старения организма рассматриваются учеными начиная с IV в. до н. э. Аристотель определял связь между продлением жизни организмов, протяженностью периода их роста и выдвинул гипотезу «истощения заданной жизненной силы». Научно-обоснованная идея о биологическом времени принадлежит академику В. И. Вернадскому. А. А. Ухтомский раскрыл понятие собственного физиологического времени («хронотопа»), подчеркивая его значение в анализе временных механизмов и закономерностей в биологии индивидуально развития.

Термин «хроном», предложенный Ф. Халбергом, характеризует комплексную временную организацию биологических систем, которые генетически детерминированы и закономерно организованы во времени. «Хроном» представляет собой полный объем алгоритмически предсказуемой (т. е. вычисляемой) временной структуры — *генети-*

чески закодированной физиологической функции системы, которая может быть синхронизирована с окружающей средой [45].

Фундаментальный отсчет времени проявляется в процессе индивидуального онтогенеза. Скорость отсчета этого времени неподвластна воле человека, однако посредством изменения воздействия определенных условий может замедляться или ускоряться. Клеточные молекулярные биологические часы универсальны, они являются составной частью любого организма и хранят временной континуум индивидуального организма как гарантию его биологической и фундаментальной целостности [30].

Разнообразие биологических ритмов в организме свидетельствует о том, что они определяются качественно различными процессами, совершающимися в различных структурах и на разных уровнях интеграции [27, 34].

Следовательно, сохранение четкости работы «биологических часов» организма человека является гарантией его жизнеспособности, а нарушение упорядоченности биологических процессов — десинхроноз — может стать разрушительным и вредоносным для организма и ускорять его старение [1, 2].

К числу многочисленных гипотез старения, выдвигаемых в настоящее время, нами предлагается еще одна, связанная с временной генетической программой организма, начинающейся с месяца зачатия.

Д. С. Саркисов с группой ученых, используя метод электронной микроскопии и автордиографии, изучали ритмику внутриклеточного обновления. Оказалось, что часть клеток органа функционирует, часть находится в состоянии митоза и определенное количество клеток — в покое (это резерв миокарда). При предъявлении максимальной для данного момента нагрузки эти клетки «светлеют» и включаются в работу, а затем опять «уходят в резерв». Если же нагрузка была длительной и чрезмерной, то данные клетки уже не возвращаются в резерв.

При встрече с патогенными факторами происходит интенсификация синтетических процессов

на основе ускоренного ритма обновления ультраструктур. Первичным результатом воздействия патогенных факторов является либо резкое усиление функции, либо ее нарушение и, в конечном счете, временное превалирование распада над синтезом [36]. Это выдвигает на первый план задачу повышения лабильности ритма внутриклеточных регенерирующих процессов. Особая роль в этих процессах принадлежит двигательной активности. Следовательно, в разные периоды временной генетической программы количество активно функционирующих клеток органа меняется: когда количество функционирующих клеток органа увеличивается, его работоспособность повышается, а когда увеличивается количество клеток с интенсивным молекулярным обновлением — адаптационная лабильность биологических процессов уменьшается и адаптационные возможности, работоспособность органа снижаются [36].

В. И. Кузьмин, А. В. Жирмунский [28] отмечали, что метаболические процессы у плода ребенка чередуются с двигательной активностью, с качественным переходом — скачком в переключении механизмов управления на принципиально другой режим работы. Ученые подчеркнули, что описание таких ритмов, как гармонические колебания, принципиально отличается от описания механизмов функционирования организма. Авторы приводят пример с температурой тела суслика: в период спячки она составляет 5 °С, а переход к активной фазе занимает всего 1,5 ч и температура становится 38 °С.

Двигательная активность играет важную роль в качестве основного фактора в декодировании генетической программы и энергетики индивидуального развития, она является необходимым условием для избыточного анаболизма и дальнейшего обеспечения метаболической функции [4, 5].

В процессе развития организм приобретает «энергетический фонд», который увеличивается с повышением двигательной активности в среде.

Примеры многолетней динамики спортивных результатов легкоатлетки и легкоатлета (полужирным шрифтом выделены лучшие результаты):

Чемпионка летних Олимпийских игр (ОИ) 2004 г. Н. Садова (метание диска)

Год	1997	1998	1999	2000 (ОИ)	2001	2002	2003	2004 (ОИ)
Результат, м	67,72	68,50	70,02	67,33	68,57	67,72	69,38	68,63
Прирост, см	+50	+78	+152	-269	+124	-85	+166	-75

Призер летних Олимпийских игр 2004 г. С. Макаров (метание копья)

Год	1996 (ОИ)	1997	1998	1999	2000 (ОИ)	2001	2002	2003	2004 (ОИ)
Результат, м	88,86	88,54	86,96	89,93	89,92	88,42	92,61	90,11	88,88
Прирост, см	+444	-32	-158	+297	-1	-1,50	+419	-2,50	-123

Но дополнительное обогащение энергетикой имеет место *только в том случае, когда двигательная активность не превышает граници физиологического стресса. Следовательно, периодическая двигательная активность является необходимым условием для процессов роста и формирования ребенка, а также и для физиологической регенерации организма взрослого человека.* Гиподинамия является одной из причин преждевременного старения человека.

Изучая у спортсменов различных видов спорта многолетнюю динамику спортивных результатов, мы обратили внимание на скачкообразное их изменение в определенные возрастные периоды [47–49, 51].

Многолетние биологические ритмы человека

На возможность существования многолетних биологических ритмов у человека еще в 1925 г. указывал Н. Я. Перна [31]. Ученый обнаружил у значительного числа людей ступенчатость жизни с «узловыми точками» в определенные возрастные периоды: примерно через каждые 5–6 лет у человека наблюдаются «взлеты» творческой активности. Ученый подчеркивал принципиальную неоднородность ритмических процессов в организме, отмечая, что происходит смена фаз, а не возрастание и убывание волны.

При изучении многолетней динамики спортивных результатов у 500 спортсменов разных видов спорта нами выявлено, что у спортсменок статистически значимые скачкообразные приросты спортивных результатов происходят через год, а у спортсменов — через два года на третий [47]. В дальнейших исследованиях эта закономерность была подтверждена на других массивах данных [50].

У данных спортсменов приросты результатов не совпадают с годами проведения Олимпийских игр (к которым они готовились), а изменяются по индивидуальным циклам — двухгодичным у женщины и трехгодичным у мужчины.

Оказалось, что у спортсменов, имеющих отклонения в развитии половой сферы или употреблявших анаболики, приросты результатов происходили по «мужскому ритму», а у некоторых метателей в конце спортивной карьеры проявлялся «женский ритм», но в этом случае результаты снижались и повышались через год — только до уровня, достигнутого ранее. У ряда спортсменов в конце спортивной карьеры происходит «выпадение» очередного подъема результата и проявляется 6-летний цикл у мужчин и 4-летний у женщин.

Во многих исследованиях доказано наличие тесной связи между гонадами и тканевой резистентностью. Несомненна и взаимосвязь гипофизадреналовой и половой системами, ибо их гормоны обладают сходным характером действия на резистентность целого организма и его тканей [2]. Из трех групп гормонов коры надпочечников одна по преимущественному действию сходна с гормонами половых желез. Каждая из этих систем организма имеет свои временные периоды, и только в определенное время происходит совпадение их экскреции.

Одновременность активизации гормональной функции надпочечников и половых желез является необходимым условием для появления скачков в проявлении функциональных возможностей [48].

Это положение наглядно показал К. Питендрит (цит. по [54]) на примере многодневного эндогенного ритма у краба, цвет которого изменяется при совпадении времени экскреции гормонов двух желез (половых и подглоточного ганглия): краб периодически становится черным с точностью, не превышающей нескольких минут.

Есть основание говорить и о взаимосвязи эндокринных и иммунных процессов, ибо половые и кортикостероидные гормоны играют существенную роль в адаптационном синдроме, поддержании гомеостаза, выполнении адаптационно-трофической функции и в процессах физиологической регенерации [35].

Установлено, что возрастная динамика гипофизарно-надпочечниковой системы отражает трехлетний волновой процесс становления эндокринных функций у мальчиков от 7 до 13 лет [32]. В. И. Кузьмин и А. В. Жирмунский показали, что для мужчин и женщин характерны различные по структуре периоды одновременно происходящих перестроек в организме (скачкообразное изменение параметров). Для различных органов внутри половозрастной группы некоторые критические точки (время наступления перестроек) совпадают. У мальчиков наблюдается большее количество одновременно происходящих перестроек, в связи с

чем уязвимость организма мальчиков большая по сравнению с девочками [28].

Трехгодичные циклы у мужчин и двухгодичные у женщин были выявлены в исследовании врача В. Р. Левина [29]. У 256 человек определялось состояние иммунитета по выявлению рецидивов туберкулеза легких: каждые три года после успешного лечения происходило увеличение числа рецидивов. Ученый приводит и данные М. М. Авербах, в которых 3102 ребенка прослеживались многие годы с момента инфицирования: образование кальцинатов шло неравномерно — приблизительно раз в три года ($p > 0,05$) темп образования извести в легких и их корнях возрастал.

Двухгодичные ритмы у девочек и трехгодичные у мальчиков определены по изменению величин прироста функциональных признаков [17]. По скорости роста продольных размеров тела подростков максимумы у девочек наблюдаются через год, а у мальчиков — через два года на третий [26].

М. А. Бланк и соавт. показали, что в проявлении постлучевой гемодепрессии значимую роль для онколога играет учет многолетних ритмов — двухгодичных у женщин и трехгодичных у мужчин [12].

По цитохимическим показателям крови у мужчин трехгодичный цикл был выявлен по кардинальным параметрам, а двухгодичные циклы — по второстепенным. У женщин четко проявлялся двухгодичный цикл: каждый второй год характеризовался более медленным развитием организма [10].

Анализ составляющих данных исследований крови 300 человек в течение 5 лет позволил ученым определить, что тенденция месячных вариаций оказалась идентичной в трех последовательных годах и корреляции с параметрами сезонных вариаций не обнаружено [59].

Многолетние циклы состоят из годовых эндогенных циклов, один из которых отличается снижением иммунных и адаптационных возможностей человека.

Эндогенный годовой цикл человека

Еще в 1963 г. К. Fischer и Е. Т. Pengelly заявляли о возможности существования у человека эндогенного года.

Е. Т. Pengelly, S. J. Asmundson [64] доказали, что и растения, и животные демонстрируют циклическое поведение в стабильных световых и температурных условиях среды, то есть живут по своим эндогенным ритмам. Наличие эндогенных ритмов у растений и животных они подтвердили по трем критериям:

- растения и животные придерживаются своего собственного времени, не точно соответствующего продолжительности дня;

- их ритм не синхронен с какими-либо сигналами из среды;

- их ритм не зависит от уровня температуры окружающей среды.

Доказательства существования эндогенного годового цикла у человека получили F. Halberg, A. Reinberg в 1967 г. [60].

А. Reinberg в 1971 г. определил наличие эндогенных ритмов в колебаниях пульса, ректальной температуры, плазматического кортизола, плазматического тестостерона, калия и 17-ОК кортикостероидов, а также в половой активности и пищевых реакциях [65, 66]. Однако в данных работах не затрагивался вопрос о начале отсчета эндогенного годового цикла.

На рис. 1 представлены данные о летальных исходах у 709 мужчин при инфаркте миокарда. Статистически значимое (по критерию согласия χ^2) увеличение числа летальных исходов происходило в 12-й месяц при отсчете от даты рождения (ДР) [44].

Для того, чтобы дать объяснение, почему так велика смертность *перед датой рождения* при сердечно-сосудистых заболеваниях, нами в 1975 г. [53, 67] была выдвинута гипотеза, согласно которой *временная генетическая программа первого эндогенного годового цикла (ЭГЦ) человека начинается с месяца зачатия и заканчивается через три месяца после рождения ребенка*. Только в этом случае **9-й (критический) месяц эмбрионального развития совпадает с 12-м месяцем (критическим) при отсчете от даты рождения**.

На рис. 2 показано, что количество летальных исходов статистически значимо возрастает на 3-й

год исследуемого трехлетнего цикла (при условии, что первый эндогенный год жизни считается от зачатия). В этом случае 2-й год, который считают ребенку, на самом деле является 3-м годом жизни (первого трехгодичного цикла от зачатия), а далее трехгодичные циклы повторяются: эти возрастные периоды — 2, 5, 8, 11, 14, 17 лет — в педиатрии называют периодами «наполнения» (периоды риска). Следовательно, эндогенные циклы начинаются от месяца зачатия, и в течение онтогенеза у человека существуют прогнозируемые годовые циклы, во время которых риск заболеваний и летальных исходов возрастает.

Известно, что на древнем Востоке ребенку считали прожитый год жизни после трех месяцев от даты его рождения.

При изучении периодов годового цикла у человека многие ученые используют термин «индивидуальный годовой цикл» (ИГЦ) и ведут отсчет месяцев от даты до даты рождения (ДР); такой отсчет более прост в прикладном плане [6–8].

На рис. 3 показаны данные обострения заболеваний органов дыхания у 339 женщин и у 337 мужчин. Наименьшее количество случаев в 1-й, 2-й и 3-й месяцы ЭГЦ (I триместр), а наибольшее — в 7-й, 8-й и 9-й месяцы ЭГЦ (III триместр) [53].

В цитохимической лаборатории Р. П. Нарцисова (НИИ педиатрии РАМН) изучалась ферментативная активность лимфоцитов (более 300 детей и взрослых) в зависимости месяца от даты рождения [10, 52]. Регрессионный анализ позволил установить, что фактически значимым оказался почти каждый месяц ИГЦ. Однозначно активно у мальчиков и девочек протекает 1-й наиболее жиз-

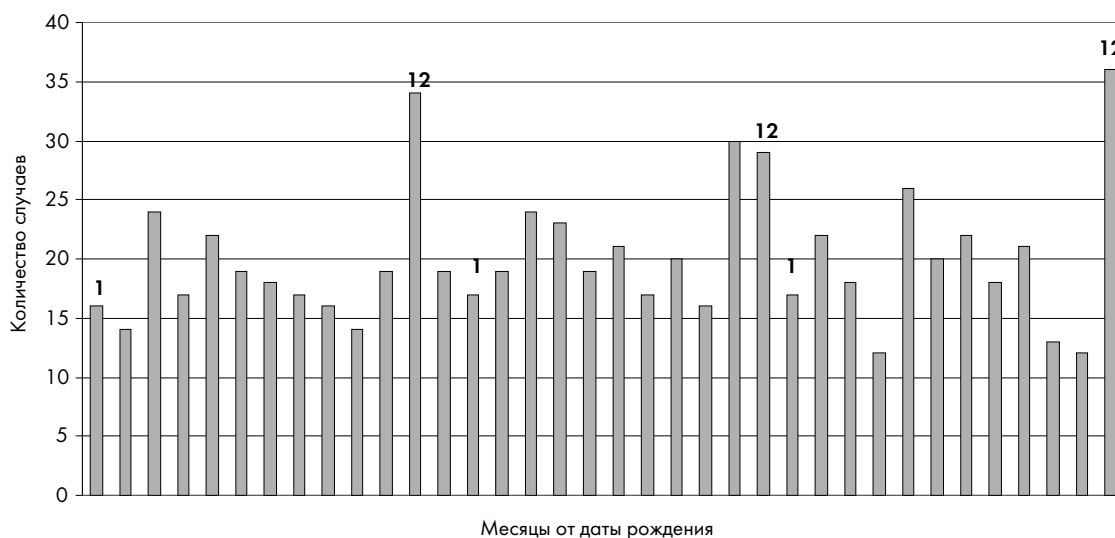


Рис. 1. Распределение в трехгодичном цикле по месяцам от даты рождения количества летальных исходов у 709 мужчин при инфаркте миокарда (Шапошникова В.И., 1975)

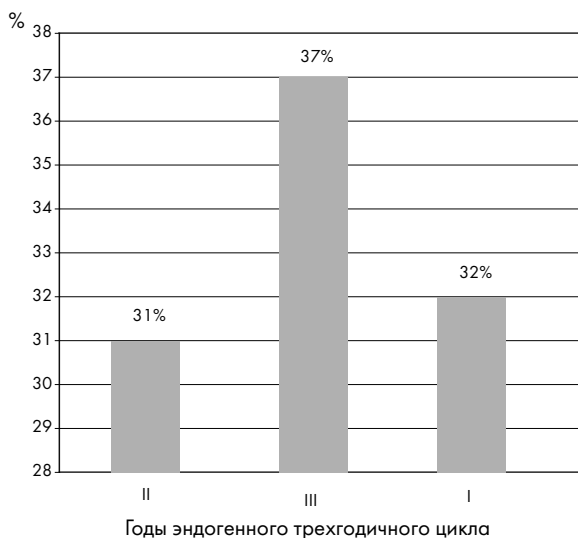


Рис. 2. Количество летальных исходов (%) при инфаркте миокарда у 709 мужчин по годам трехгодичного эндогенного цикла

нестойкий месяц от ДР (это 10-й месяц ЭГЦ): вероятность смерти при инфекционных заболеваниях детей минимальна. Наименее «жизнестойким» отмечен 12-й месяц — перед датой рождения: значительно снижается защитная функция лимфоцитов, повышен риск смерти при инфекционных заболеваниях [10, 38, 39]. Ученые сделали заключение, что для проведения лечебных мероприятий благоприятными по показателям крови являются 4-й, 5-й и 6-й месяцы от ДР (это первые месяцы от зачатия), а 4-й месяц от ДР является гомологом месяца зачатия — началом индивидуальной жизни человека [10, 38, 39, 52].

Наличие годового цикла (по показателям электроэнцефалограммы — ЭЭГ), равного 365 дням, было обнаружено у мужчин, а у женщин он проявлялся только по одному признаку ЭЭГ [59]. Исследования по ЭЭГ проводились с использованием пятилетних данных (11500 замеров). Ученые считают, что соответствующий тип электроэнцефалографической основной активности определяется как генетически индивидуальный признак. Появление у женщин 410-дневного цикла ученые объяснить не могут.

Исследования годовой динамики основного обмена у 23 школьниц 8–11 лет по месяцам года (в одно и то же время суток 4–6 раз в год) позволили определить, что, несмотря на единый учебный год и одинаковую нагрузку, повышение показателей основного обмена приходилось на разные месяцы года. В статье приведен график, построенный от даты рождения семи девочек 8–9 лет: у всех

оказались одинаковые подъемы и спады величин основного обмена [15].

Содержание 17-кетостероидов (17-КС) в суточной моче отражает сумму метаболитов тестостерона, андростендиола и других метаболитов андрогенов гонадного и надпочечникового генеза [40]. Определено, что у мальчиков в периоды увеличения длины тела значительно повышается содержание 17-КС в моче.

В 1967 г. F. Halberg и A. Reinberg [60] опубликовали результаты исследований по годовому эндогенному циклу и месячным циклам человека. В течение 15 лет ежедневно производился анализ объема мочи (3736 замеров) здорового мужчины 45 лет и содержание в моче 17-КС.

На рис. 4, а показаны данные ежедневных замеров экскреции 17-КС в моче (день рождения мужчины 5 июля). В месяцы перед датой рождения мужчины величина экскреции 17-КС снижалась, что свидетельствует о повышении интенсивности процессов метаболизма.

На рис. 4, б представлены эти же данные, но расположенные нами по месяцам и триместрам ЭГЦ: в каждом из триместров имеются месяцы повышенной и пониженной экскреции 17-КС.

Если же сравнить месяцы и триместры ЭГЦ по экскреции 17-КС (см. рис. 4, б) с триместрами развития плода в эмбриональном развитии [13], то можно заметить их определенное совпадение:

I триместр (1-й, 2-й и 3-й месяцы от зачатия) — завершаются процессы плацентации и органогенеза [19]; **2-й месяц ЭГЦ** — повышается двигательная активность;

II триместр (4-й, 5-й и 6-й месяцы ЭГЦ) — завершается формирование сложной интегрированной функциональной системы; в **4-й и 6-й месяцы** увеличивается двигательная активность [18];

III триместр (7-й, 8-й и 9-й месяцы ЭГЦ) — активизируется подготовка к выходу в новые условия среды. Активация сенсорных систем плода начинается с 26-й недели (с 7-го месяца). **8-й месяц** является важным переломным моментом в формировании двигательной активности: впервые регистрируется электрическая активность, синхронная в обоих полушариях плода [13, 43]. В **9-й (месяц перед датой рождения)** содержание катехоламинов увеличивается примерно в 20 раз, а норадреналин составляет 85 %, повышается содержание гликогена в печени и в скелетных мышцах плода [7]. H. Lagercrantz и соавт. [61, 62] подчеркивают, что перед рождением у плода создается такой уровень катехоламинов, как у человека в стрессовых ситуа-

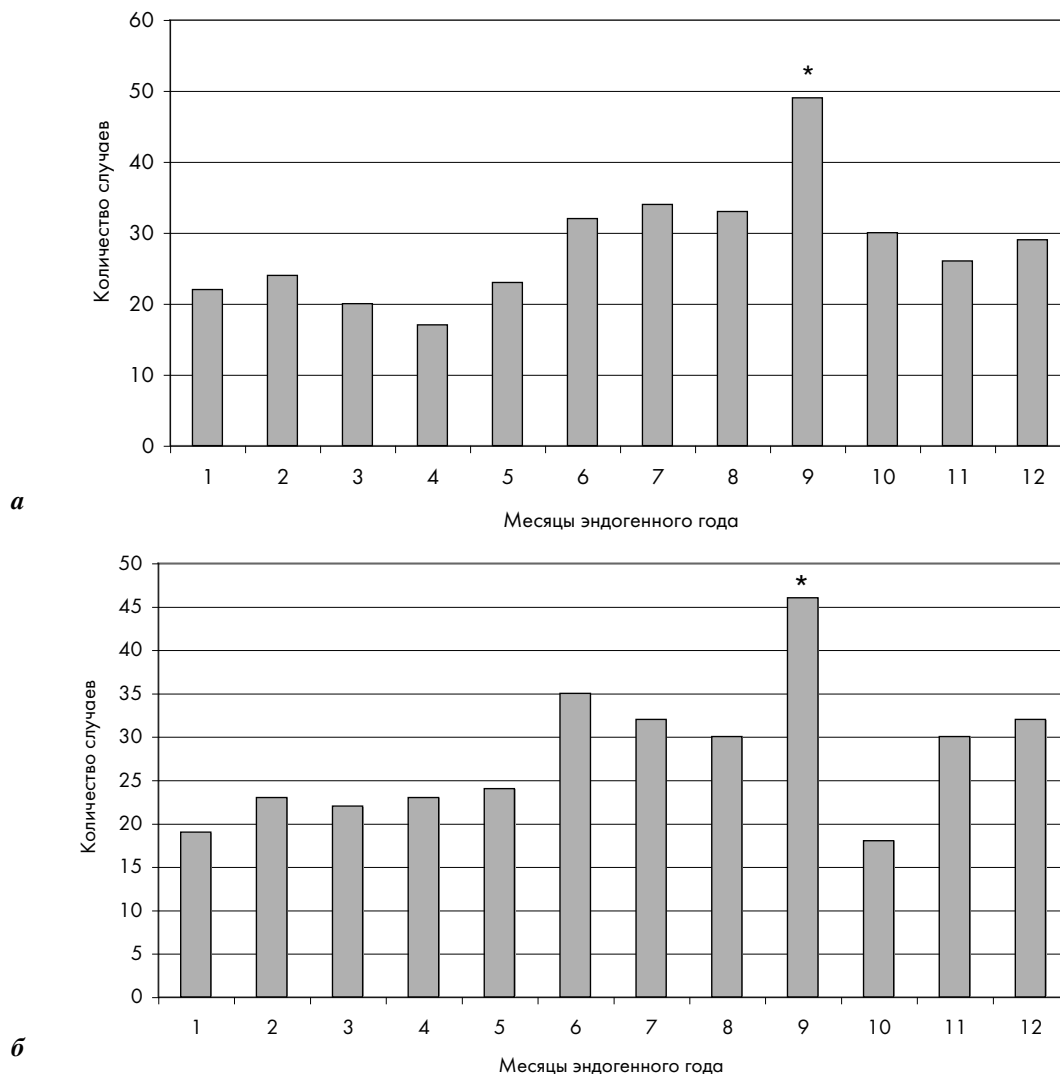


Рис. 3. Распределение по месяцам эндогенного годового цикла обострения заболеваний органов дыхания: а — у 339 женщин; б — у 337 мужчин; * $p < 0,05$ (Шапошникова В.И., 1975)

циях, например в финской сауне или при инфаркте миокарда;

IV триместр (10-й, 11-й, 12-й месяцы ЭГЦ) — ребенок вне утробы матери, происходит адаптация к новым условиям окружающей среды, проявляется и необходимая для этого максимальная двигательная активность (сосание молока из груди матери). L. F. Padbury [63] рассматривает функциональную роль стресса у плода при рождении как адаптивную. **10-й месяц ЭГЦ (1-й месяц от ДР)** — у животных и человека по механизму ранней, наиболее прочной памяти (импринтинг) запоминается стрессовое состояние во время родов [7]. В течение жизни при стрессе в день рождения может возникать подобная же активная реакция организма — «эффект даты рождения» [7]. Однако, как оказалось, подобная реакция при «соревновательном стрессе» у спортсменов может

происходить и в течение месяца от ДР. Из 5458 личных рекордов легкоатлетов 766 (статистически значимое по критерию согласия χ^2) относятся к **1-му месяцу от ДР** при среднегодовом показателе 454,8 [48]. В **11-й месяц ЭГЦ** происходит интенсивное развитие сердечно-сосудистой системы ребенка (для обеспечения двигательной активности); этот месяц является «зоной риска» [9, 50].

На рис. 5 показано [9], что наибольшее количество случаев коронарогенных осложнений после аортокоронарного шунтирования происходит во 2-й и 12-й месяцы от ДР (это 11-й и 9-й месяцы ЭГЦ).

На рис. 6 представлено 318 случаев внезапной смерти при гипертонии: статистически значимое количество случаев отмечается во 2-й и 12-й месяцы от ДР [50].

В связи с тем, что в каждом из триместров соотношение преимущественного повышения месяцев

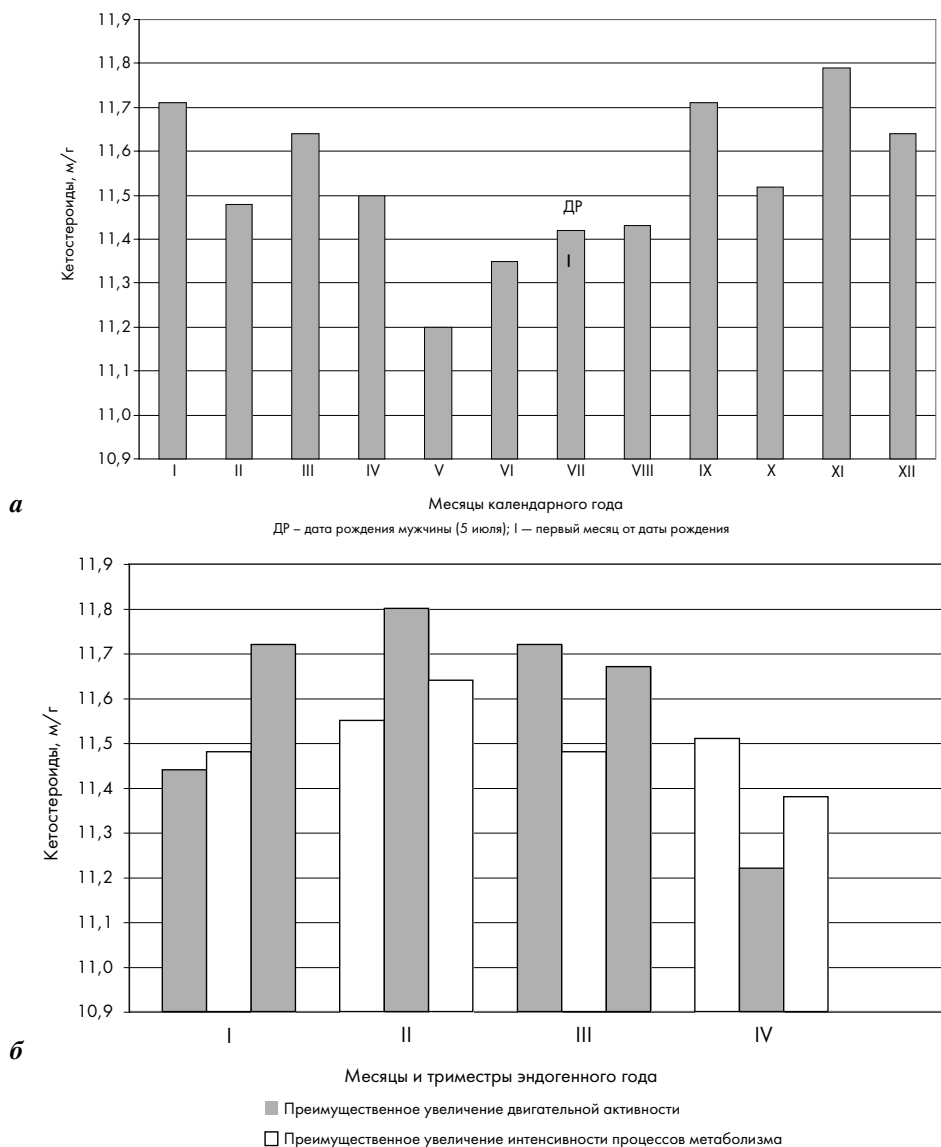


Рис. 4. Распределение содержания в моче 17-КС у здорового мужчины в течение 15 лет: а — по месяцам календарного года (Halberg F., Reinberg A., 1967); б — по месяцам и триместрам эндогенного года

двигательной активности или процессов метаболизма меняется, уязвимость организма при негативных воздействиях изменяется по триместрам ЭГЦ (табл. 1). Были собраны данные 169 825 случаев. Минимальное количество негативных случаев относится к I триместру ЭГЦ, а максимальное — к III триместру; в IV триместре происходит их снижение.

В IV триместре при болезнях, связанных с повышенной реакцией организма на стресс, отмечается повышенный уровень заболеваний (гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания нервной и пищеварительной систем). В IV триместре (так же как и в III), по отношению к I и II триместрам, повышены психоэмоциональное напряжение организма и показатели фактора риска.

В 1-й месяц от ДР для людей с патологией

сердечно-сосудистой системы стресс оказывает патогенное влияние на сердце и потому риск смерти повышен; имеет значение и «эффект даты рождения».

При заболеваниях нервной и пищеварительной систем максимальный риск смерти — в IV триместре ЭГ. Этот факт можно объяснить взаимосвязью нервной, эндокринной и иммунной систем и значимой роли стресса [3].

В случае заболеваний и смертности перед датой рождения значимую роль имеет иммунное состояние человека. В табл. 2 представлены предоперационные показатели иммунитета у больных ИБС, полученные Л. С. Барбараш и соавт. [7], по триместрам ИГЦ, но расположенные нами по триместрам ЭГЦ.

Предоперационная динамика показателей иммунитета неодинакова от того, в каком триместре

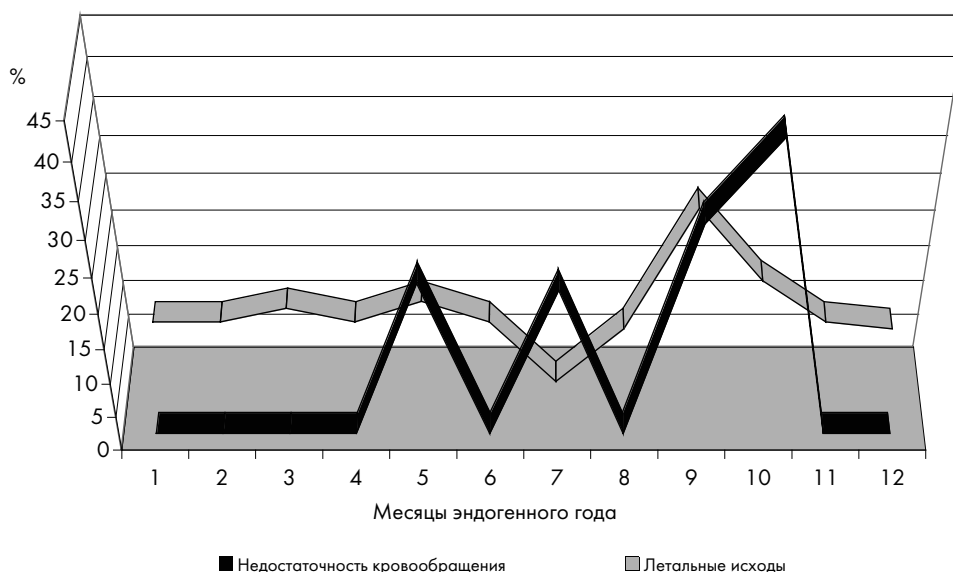


Рис. 5. Вероятность развития осложнений инфаркта миокарда и летальных исходов в зависимости от месяца эндогенного года (по Н. А. Барбараш и др., 2001)

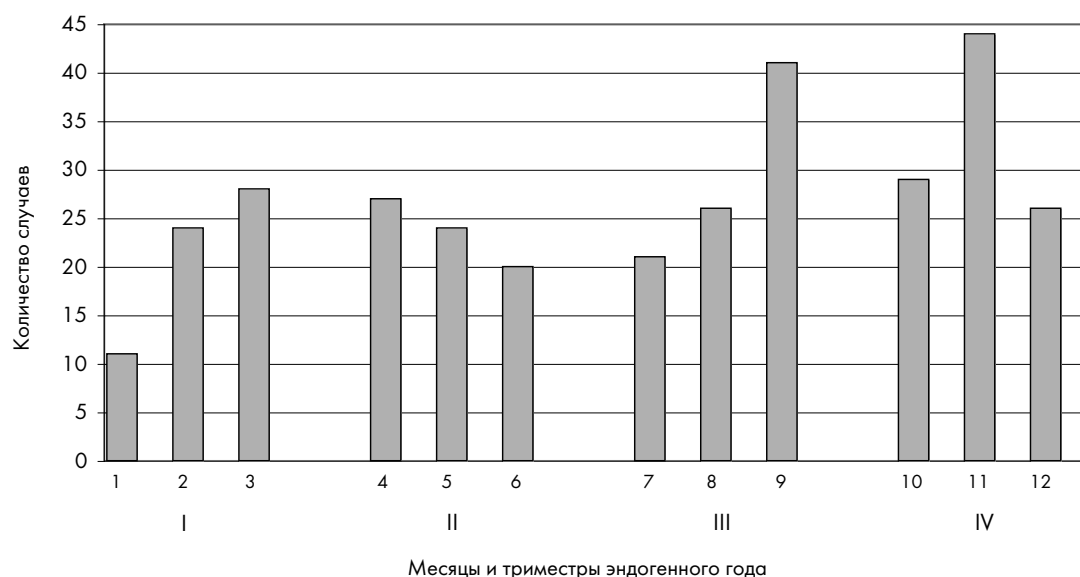


Рис. 6. Распределение случаев внезапной смерти 318 больных гипертонией по месяцам и триместрам эндогенного года (В. И. Шапошникова и др., 2000)

ЭГЦ назначена операция, ибо степень депрессии показателей клеточного иммунитета во многом зависит от стресс-реактивности пациента.

Максимальное количество общих *T*-лимфоцитов (*CD-3*) в I (72,2) и IV триместрах ЭГЦ (68,7). Наиболее низкий уровень *T*-супрессоров наблюдался у больных во II и III триместрах ЭГЦ, а наиболее высокий — в I триместре ЭГЦ. *B*-лимфоциты *CD-19* обладают более высокой устойчивостью к физическим нагрузкам. Увеличение числа *T*-хелперов (*CD-4*) отмечено в IV триместре ЭГЦ [7]. Выявлены закономерные, не зависящие от характера патологии изменения

показателей иммунитета и их различие — лучшие в I и худшие в III триместре ЭГЦ.

Исследователи отмечают, что в I триместре ЭГЦ наблюдается и наиболее низкая фагоцитарная активность, в определенной мере влияющая на уровень перекисного окисления липидов, посредством которого стресс реализует повреждающее действие на организм [7].

Показатели иммунитета закономерно изменяются по триместрам ЭГЦ: наилучшие показатели сосредоточены в I и IV триместрах, а наименее благоприятные — в III триместре. Представленные данные подтверждают существующее различие в

Таблица 1

Показатели, представленные исследователями по триместрам индивидуального годового цикла, но распределенные нами по триместрам эндогенного годового цикла

Опубликованные данные различных авторов	n	Триместры ЭГЦ			
		I	II	III	IV
		Месяцы от ДР			
		4-й, 5-й, 6-й	7-й, 8-й, 9-й	10-й, 11-й, 12-й	1-й, 2-й, 3-й
Относительный риск смерти (%) при заболеваниях [14]	102265	24,7*	23,7	25,9*	25,7*
Обострение заболеваний органов дыхания у взрослых людей (%) [53]	676	19,2*	22,7	33,3*	24,4
Инфекционные заболевания у детей и юношей (%) [48]	1241	19,1*	26,5	31,2*	23,2
Частота развития осложнений инфаркта миокарда (%) [6]	341	19,9	23,8	28,8	27,5
Гипертонические кризы у жителей Кемерово (%) [8]	650	14,8*	14,5	38,3*	32,4
Относительный риск смерти (%) при заболеваниях органов кровообращения [14]	60228	24,3*	25,4	24,7	25,6*
Относительный риск смерти (%) при заболеваниях пищеварительной системы [14]	2927	24,4	24,6	25,2	25,8
Относительный риск смерти (%) при заболеваниях нервной системы [14]	496	22,8	25,5	24,9	26,8
Психозомоциональное напряжение (баллы) у девушек [7]	402	6,14	6,91	7,77*	6,49
Суммарный балл стрессов у юношей [7]	203	7,09	9,87*	10,46*	9,45
Психозомоциональное напряжение (баллы) у юношей [7, 8]	203	4,83*	5,89	7,30*	6,45
Фактор риска заболеваний [7]	203	26,17	31,69*	32,55*	31,21*

* Статистически значимое ($p < 0,05$) различие показателей III триместра от I

Примечание. Полужирным шрифтом выделены минимальные и максимальные значения

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета (% от общего числа лимфоцитов) у больных ИБС в зависимости от триместров эндогенного годового цикла (по Л. С. Барбараш и др., 2001)

Виды лимфоцитов	Триместры ЭГЦ				p (I-III)
	I	II	III	IV	
	n=17	n=19	n=21	n=19	
CD-3 — общие T-лимфоциты	72,2±2,0	67,4±0,9	67,4±0,9	68,7±1,4	I-III<0,05
CD-19 — общие B-лимфоциты	11,4±1,3	14,4±1,8	11,8±0,4	12,0±0,9	>0,05
CD-4 — T-хелперы	50,7±2,4	45,7±0,8	42,8±0,8	41,1±1,5	I-III<0,05
CD-8 — T-супрессоры	26,1±0,7	21,5±1,2	22,0±0,3	23,3±1,1	I-II<0,01 I-III<0,01
CD-16 — натуральные киллеры (NK-клетки)	12,0±1,7	13,1±1,3	16,6±0,9	14,7±2,0	III-I<0,01
ИРИ	2,2±0,2	2,2±0,1	1,9±0,1	1,9±0,1	>0,05

Примечание. ИРИ — индекс регуляции иммунитета (соотношение CD-14/CD-8). Полужирным шрифтом выделены оптимальные показатели

состоянии иммунного статуса человека в триместрах ЭГЦ. Как известно, бактерицидные свойства кожи могут являться показателем общего состояния иммунитета. Рассмотрение этого показателя у 640 спортсменов выявило, что наилучшее состояние иммунитета относится к 1-му месяцу от ДР, а наихудшее — к месяцу перед датой рождения [48].

Обсуждение

Главная цель настоящей статьи — демонстрация возможности прогнозирования «зон риска» заболеваний, влияющих на старение человека, и «зон риска» смерти при заболеваниях.

В эндогенном годовом цикле человека происходит закономерное изменение психологического

состояния организма, его адаптационных, двигательных возможностей и иммунитета, то есть существует временная генетическая программа. ЭГЦ имеет свои особенности: есть месяцы повышенной стресс-реактивности, месяцы снижения иммунной защиты организма — «зоны риска» и месяцы возможного повышения интенсивной двигательной активности. Отмечены многими исследователями и месяцы, наиболее благоприятные для хирургических операций и лечебных воздействий. В последние годы внимание ученых сосредоточивалось на месяце рождения и смерти (в дни, близкие к дате рождения).

У людей с патологией сердечно-сосудистой системы, и особенно у пожилых людей, стресс в 1-й месяц от ДР может стать причиной смерти от инфаркта или инсульта. Изучая некоторые демографические характеристики элитной части общества (1347 человек), В. Г. Березкин и соавт. [11] определили, что возрастание частоты смертности (в 2,5 раза) происходит в период, близкий ко дню рождения (от ± 3 дня), с очень высокой вероятностью, превышающей 0,99. При этом отмечается, что в отдельных случаях (праздники Нового года, юбилеи), особенно у лиц старше 60 лет, действительно, смертность повышается на 17 % от среднесуточного уровня для всего года. Авторы считают целесообразным обратить внимание на опасность «последствия» дня рождения в этом возрастном периоде, а не его «ожидания», как считают некоторые исследователи.

А. М. Вайсерман и группа ученых [14] считают, что «эффект даты рождения» не может объясняться только психологическими или поведенческими изменениями, связанными с ДР, а связан с изменением уровня здоровья или стресс-реактивностью людей на протяжении ИГЦ.

Увеличение количества заболеваний в месяц перед датой рождения нельзя объяснить «эффектом даты рождения» или импринтингом [55–57], ибо в данном месяце это связано с повышением интенсивности метаболических процессов, снижением интеграции функциональных систем и иммунитета организма.

Дата рождения зависит не только от внутренних, но и от внешних причин, и сроки беременности варьируют в определенных временных пределах.

За неделю до даты рождения организм «притих» и уже готов к рождению. Высоквалифицированные спортсмены могут достигать высших результатов уже за неделю до даты рождения при соревновательном стрессе. Следовательно, при стрессе, за

несколько дней до ДР, тоже может произойти реакция феномена «даты рождения», негативно влияющая на сердечно-сосудистую систему больного организма и позитивно — на спортсмена.

Нарушение ритма биохимических процессов («метаболическая аритмия») при воздействии стресса и негативных внешних факторов может явиться причиной заболеваний, изменения нормальной жизнедеятельности организма — ускорения старения и смерти.

Каждый месяц и триместр ЭГЦ имеет свои особенности, связанные с генетически детерминированным изменением амплитуды и интенсивности метаболических процессов по мере приближения к кульминационной точке жизнедеятельности.

Эта закономерность выявлена у растений [22]. По мере приближения к бутонизации и цветению амплитуда ионного обмена между максимумом и минимумом поглощения ионов постепенно увеличивается, достигая пика к моменту цветения, то есть к моменту проявления максимальной двигательной активности [24].

1-й, 2-й и 3-й месяцы ЭГЦ (4-й, 5-й и 6-й месяцы от ДР) характеризуются отрицательной корреляцией с уровнем тревожности и вариабельностью ритма сердца, хорошей психосоциальной адаптацией. Эти месяцы благоприятны для хирургических операций и лечебных воздействий.

В настоящее время определена роль мощного вазодилататорного действия оксида азота (NO) в функциях нервной системы, в поддержании параметров сердечно-сосудистой системы, а также в защитных реакциях организма [8]. Молекула NO способна регулировать циклические процессы в живых организмах почти на всех структурно-функциональных уровнях. Оксид азота выделяется нейронами еще в эмбриональном периоде и может индуцировать разветвления растущих аксонов и дендритов, стимулировать образование синапсов, то есть участвовать в процессах морфогенеза [41]. В три месяца после зачатия, когда происходит органогенез, а также и при внутриутробной гипоксии оксид азота играет важную роль [33].

Если гипотеза о начале ЭГЦ от месяца зачатия правомерна, то в 1-й, 2-й и 3-й месяцы ЭГЦ (4-й, 5-й и 6-й месяцы от ДР) содержание NO в организме взрослого человека должно быть максимальным по отношению к другим триместрам. Именно это и было показано учеными Кемеровской государственной медицинской академии: концентрация метаболитов оксида азота в альвеолярном конденсате была наибольшей в 4-й, 5-й и 6-й месяцы от ДР, то есть в I триместре ЭГЦ [8], и понижалась у юношей

к III триместру ЭГЦ (10-й, 11-й и 12-й месяцы от ДР), а у девушек она к III триместру не понижалась. Китайские ученые показали, что при нормальной беременности у животных концентрация оксида азота по мере приближения к родам постепенно повышается [68]. Очевидно, что это биологически целесообразно для предстоящего у женщин в IV триместре стресса организма при родах.

Определена роль NO в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (как было показано выше), представляющей угрозу для жизни человека. Внезапная смерть при гипертензии и снижение NO происходят в III триместре ЭГЦ.

Полученные данные согласуются с концепцией Г. Д. Губина [20], согласно которой все амплитудно-фазовые отношения испытывают изменения в онтогенезе: постепенное наращивание амплитуды к зрелому возрасту и угасание ее при старении. Полученные данные подтверждают концепцию Н. А. Агаджаняна и Г. Д. Губина [1], согласно которой обсуждаются механизмы развития потери циркадианной упорядоченности физиологических функций (десинхроноза) на различных уровнях организации живого (от молекулярно-генетического до системного).

Снижение двигательной активности плода перед датой рождения является общебиологической закономерностью. Н. А. Войно-Ясенецкий наблюдал на эмбрионах [16], что по мере приближения к рождению продолжительность периодов двигательной активности увеличивается, а накануне рождения резко снижается.

Эндогенные циклы — это канва, на которую накладываются экзогенные циклы и ритмические воздействия. Эндогенные условия формируют стационарную составляющую динамики изменения обменных процессов, а экзогенные могут задавать колебания этой величины [23].

Эндогенный годовой цикл взаимодействует со средой уже с эмбрионального периода и первых месяцев после рождения [23, 24, 37]. При совпадении «зон риска» эндогенного годового цикла с периодом негативного воздействия среды состояние организма может ухудшаться, что у ослабленных и больных людей играет значительную роль в старении организма, истощении его энергетических резервов.

Воздействие негативных космических факторов на плод в периоды повышения интенсивности метаболических процессов может быть причиной «ошибок» во временной генетической программе. В. П. Казначеев, А. В. Трофимов и группа ученых Новосибирска создали программу «Гелиос» и до-

казали, что негативное воздействие определенных космических факторов в «критические» недели эмбрионального развития могут оказывать существенное влияние на возникновение ряда заболеваний в детском и юношеском возрасте [21, 24, 25, 42, 50].

Воздействие сезонных и негативных космических факторов (особенно магнитных бурь) на взрослого человека также может стать причиной заболевания сердечно-сосудистой системы и смерти [21, 50, 58]. Ученые подтвердили закономерность максимального снижения количества лейкоцитов в период снижения геомагнитной активности [12].

Как показали исследования ряда авторов, совпадение неблагоприятных периодов ЭГЦ с неблагоприятными периодами сезона усугубляет их негативное воздействие. При совпадении благоприятных периодов ЭГЦ с неблагоприятными периодами сезона негативное влияние в определенной степени «нивелируется» [6, 46, 50]. В три месяца после рождения у ребенка формируются приспособительные механизмы к особенностям окружающей среды, что и обуславливает многие проявления жизнедеятельности [8, 21].

Заключение

Полученные данные отражают периодичность изменения определенных физиологических процессов в организме человека в эндогенном годовом цикле.

Существующие «зоны риска» в многолетних и годовых эндогенных циклах, в которых увеличивается количество заболеваний и смертности, играют существенную роль в вопросах старения организма и сокращения его жизни.

Представленная закономерность позволяет прогнозировать возможность возникновения у человека преморбидного состояния, более целенаправленно осуществлять индивидуализацию в лечебных, хирургических и профилактических мероприятиях, регулировать физическую нагрузку (ее объем и интенсивность) в разные периоды годового и многолетних эндогенных циклов.

Полученные данные позволяют считать правомерным существование выдвинутой гипотезы, согласно которой периоды (триместры) временной генетической программы 1-го эндогенного годового цикла последовательно повторяются (квантуются) в каждом годовом эндогенном цикле.

Закон биологической «структурно-функциональной временной дискретности» биологических процессов включает в себя закон структурно-

временной «квантованности» биологических процессов [27]. Он заключается в том, что любой элементарный функциональный, метаболический или структурообразовательный процесс дискретен во времени и ограничен его интервалом, продолжительность которого определяется природой процесса.

Не претендуя на полное раскрытие выдвинутой проблемы, можно отметить, что существует еще много вопросов в проблеме продления жизни и старения организма, которые можно рассматривать с учетом хронобиологических закономерностей, взаимодействия эндогенных и экзогенных ритмов. Это, в первую очередь, вопросы режима двигательной активности, питания, режима сна и отдыха, учета хронотипа человека при выборе профессии.

В разработке проблемы старения и долголетия человека, программы «здорового образа жизни» должна учитываться временная генетическая программа ЭГЦ и многолетних эндогенных циклов.

Литература

1. Агаджанян Н. А., Губин Г. Д. Десинхронизация: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 2. С. 57–72.
2. Арушунян Э. Б. Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии (итоги 20-летнего научного поиска). Ставрополь: ГМА, 2004.
3. Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 1. С. 3–20.
4. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982.
5. Аршавский И. А., Немец Н. Г. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 1. С. 109–129.
6. Барбараш Н. А., Чичиленко М. В. Здоровье студентов в разные периоды года от одного дня рождения до следующего // Вестн. Рос. АМН. 2001. № 3. С. 22–24.
7. Барбараш Л. С., Барбараш О. Л., Барбараш Н. А. Хронобиологические аспекты кардиологии и кардиохирургии. М.: Летопись, 2001.
8. Барбараш О. Л., Барбараш Н. А., Барбараш Л. С. Оксид азота и артериальное давление. М.: ООО РИФ «Весть», 2006.
9. Барбараш Н. А., Лазик Н. И., Шапошникова В. И. и др. Изменение устойчивости сердечно-сосудистой системы у больных ИБС и здоровых лиц в течение индивидуального года // Рос. кардиол. журн. 2000. № 6. (26). С. 16–19.
10. Белкина Н. В., Шапошникова В. И., Шищенко В. М. и др. Годовой эндогенный цикл ферментного статуса клеток крови детей и взрослых // ГЦНМБ. № 24353 от 31.10.1994. М., 1994.
11. Березкин В. Г., Буляница А. Л., Архипов Д. Б. О некоторых демографических характеристиках элитной части общества (XVIII–XX век). М.: Флинта, 2006.
12. Бланк М. А., Бланк О. А., Дюк В. А. Гемодепрессивный эффект облучения человека // Докл. АН. 2003. Т. 393. № 3. С. 1–3.
13. Бодяжина В. И. О критических периодах развития плода человека // В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного. М.: Медицина, 1966. С. 31–40.
14. Вайсерман А. М., Григорьев П. Е., Белая И. И., Войтенко В. П. Взаимосвязь между датами рождения и смерти в популяции Киева // Геронтология. 2003. Т. 12. № 1. С. 3.
15. Варлаховская О. Г., Болдырева Н. В. Годовая и недельная динамика обмена покоя у девочек 11 лет. Новые исследования по возрастной физиологии // Педагогика. 1979. № 1. С. 12.
16. Войно-Ясенецкий А. В. Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. Л.: Наука, 1974. С. 15–39.
17. Гладышева А. А. Биологические ритмы в становлении соматических и функциональных признаков у школьников 8–17 лет // XI науч. конф. по возрастной физиологии, морфологии и биохимии. Т. 1. М.: АН СССР, 1969. С. 34–37.
18. Голубева Е. Л. Физиологические механизмы первого вдоха новорожденного // В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного. М.: Медицина, 1966. С. 123–144.
19. Голубева Е. Л., Шулейкина К. В. Развитие двигательной активности плода человека. В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного. М.: Медицина, 1966. С. 77–99.
20. Губин Г. Д., Вайнерт Д. Биоритмы и возраст // Успехи физиол. наук. 1991. № 1. С. 77–93.
21. Деряпа Н. Р., Хаснулин В. И., Николаев В. Н. Итоги исследований гелиоклиматопатологии человека по программе «ГЛОБЭКС-80» // В кн.: Проблемы солнечно-биосферных связей. Новосибирск, 1982. С. 40–49.
22. Дубинина Р. И., Ермаков Е. И. Исследования колебаний в минимальном обмене томатных растений // В кн.: Колебательные процессы в биологических и химических системах. Пушино-на-Оке, 1971. С. 182–189.
23. Жирмунский А. В., Кузьмин В. И. Критические периоды в онтогенезе человека и предельная продолжительность жизни // Докл. АН СССР. 1980. Т. 254. № 1. С. 251–254.
24. Казначеев В. П., Деряпа Н. Р., Хаснулин В. И., Трофимов А. В. О феномене гелиофизического импринтирования и его значение в формировании типов адаптивных реакций человека // Бюл. СО АМН СССР. 1985. № 5. С. 3–7.
25. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Бреус Т. К. и др. Хронобиологические аспекты природы и характера воздействия магнитных бурь на функциональное состояние организма людей // В сб.: Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. С. 299–316.
26. Конча Л. И. Анализ изменчивости отдельных сегментов конечностей в период роста // VIII науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М.: Просвещение, 1969. С. 22–30.
27. Крыжановский Г. Н. Биоритмы и закон структурно-функциональной временной дискретности биологических процессов. Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций // Тез. Всесоюз. симпозиума, декабрь 1973. М., 1973. С. 20–33.
28. Кузьмин В. И., Жирмунский А. В. Основные механизмы формирования биологических ритмов и проблема управления развитием организма // Журн. общ. биол. 1980. Т. XXI. № 4. С. 522–530.
29. Левин В. Р. О возможности трехгодичной периодики в биологических системах // В сб.: Биофизика. Т. XIV. Вып. I. М.: Наука, 1969. С. 43–48.
30. Окунева Г. Н., Власов Ю. А., Шевелева Л. Т. Суточный ритм газообмена и кровообращения человека. Новосибирск: Наука, 1987.
31. Перна Н. Я. Ритмы жизни и творчества. Петроград, 1925.
32. Пронина Т. С., Орлова Н. И., Филиппова Г. А. Сезонные и возрастные ритмы функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы в онтогенезе человека // В сб.: Хронобиология и хронотерапия. М., 1981. С. 290.
33. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С. Проблемы оксида азота и цикличность в биологии и медицине // Успехи соврем. биол. 2005. Т. 125. № 1. С. 41–45.
34. Романов Ю. А. Хронобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии //

- Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. С. 9–24.
35. Савченко О. Н., Арутюнян Н. А., Пройма Ф. И. и др. Слабые андрогены, их значение в эксперименте и клинике // Физиол. журн. 1993. Т. 79. № 12. С. 67–74.
36. Саркисов Д. С., Пальцин А. А., Втюрин Б. В. Приспособительная перестройка биоритмов. М.: Медицина, 1975.
37. Светлов П. Г. Патофизиология внутриутробного развития. Л., 1959. С. 114–130.
38. Семенова Г. Ф., Рыжкова Л. А., Шеляпина В. И. и др. Индивидуальный годовой ритм ферментного статуса лимфоцитов крови мальчиков с хроническим гастродуоденитом и панкреатитом // ГЦНМБ. М., деп. № 24497 от 06.03.1995.
39. Семенова Г. Ф., Шеляпина В. И., Рыжкова Л. А. и др. Эндогенный годичный ритм ферментного статуса лимфоцитов крови у девочек, больных хроническим гастродуоденитом и панкреатитом // ГЦНМБ. М., деп. № 24496 от 06.03.1995.
40. Ситдииков Ф. Г., Шайхелисламова М. В., Валеев И. Р., Кузьмина Л. Ю. Соотношение гормонов коры надпочечников роста и полового развития школьников // Физиология человека. 2004. Т. 30. № 3. С. 140–143.
41. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный проводник // Сорос. образ. журн. 2000. № 12. С. 27–24.
42. Трофимов А. В., Гадалов А. А. Гелиоэкологический баланс пренатального периода развития и его роль в стратегии здоровья человека // Вестн. Междунар. НИИ космич. антропоэкологии (МИКА). 1997. Вып. 4. С. 27–36.
43. Фарбер Д. А. Развитие электрической активности мозга плода и новорожденного // В кн.: Очерки по физиологии плода и новорожденного. М.: Медицина, 1966. С. 168–195.
44. Фурдуй Ф. И. Стресс и здоровье. Кишинев: Штиинца, 1990.
45. Халберг Ф., Вендт Х., Корнелиссен Ж. и др. Хронобиологический мониторинг состояния здоровья и чистоты окружающей среды // Физиология человека. 1998. Т. 24. № 6. С. 84–90.
46. Чичиленко М. В., Барбараш Н. А. Индивидуальный годичный цикл изменений стресс-реактивности, работоспособности и здоровья у лиц юношеского возраста // Рос. кардиол. журн. 1999. № 6. С. 26.
47. Шапошникова В. И. Исследование динамики спортивных результатов в процессе многолетней подготовки спортсменов // Теор. и практ. физ. культуры. 1969. № 8. С. 59–63.
48. Шапошникова В. И. Индивидуализация и прогноз в спорте. М.: ФИС, 1984.
49. Шапошникова В. И. Хронобиология, индивидуализация и прогноз в спорте // Теор. и практ. физ. культуры. 2002. № 3. С. 34–37.
50. Шапошникова В. И., Таймазов В. А. Хронобиология и спорт. М.: Сов. спорт, 2005.
51. Шапошникова В. И., Дуганов В. В., Липихин В. Н. Многолетняя динамика спортивных достижений тяжелоатлетов // Теор. и практ. физ. культуры. 1974. № 5. С. 57–60.
52. Шапошникова В. И., Нарциссов Р. П., Барбараш Н. А. Многолетние и годовые циклы человека // В сб.: Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. С. 115–139.
53. Шапошникова В. И., Левин В. Р., Левин М. Я. и др. Критические периоды в жизни человека // В кн.: Человек и среда. Л.: Наука, 1975. С. 88–93.
54. Шноль С. Э. Биологические часы. М.: Мир, 1964. С. 263.
55. Boddi V., Brizzi E., Conti A. et al. Birth dates in Florence // Nature. 1996. Vol. 379. P. 394.
56. Bove J., Spagnoli J., Sudan C. Mortality and birth days // Soz. Praventivmed, 1997.
57. Buttner R., Philipens K. M. H. (Central lab. anatomie) Years rhythms fluctuations of laboratory scores in human blood investigations // J. Chronobiologia. 1977. Vol. 4. № 2.
58. Gotoda T. Born in summer // Nature. 1995. Vol. 377. № 3. P. 241.
59. Gutjar L., Kunkel H., Machleid W. Jahres-rhythmen der Haufigkeit elektroenzephalographis cher Meremals // Arzneimitelforschung. April, 1978. P. 1857–1861.
60. Halberg F., Reinberg A. Rythmes circadian a rythmes de basses frequences en physiologie humeine // J. Physiol. (Paris). 1967. № 59. P. 117–202.
61. Lagercrantz H. Excitation of the sympathoadrenal system at birth // The Newborn Infant. One Brain for Life. Ed. C. miel. Tisson a A. Stewart. Paris: INSERM, 1994. P. 57–66.
62. Lagercrantz H., Slotkin T. The stress of being born // Sci. Am. 1986. Vol. 254. P. 100–107.
63. Padbury L. F., Agato Y., Ludlow J. et. al. Effect of fetal adrenalectomy on catecholamine release and physiologic adaptation at birth in sheep // J. clin. Invest. 1987. Vol. 80. P. 1096–1103.
64. Pengelly E. T., Asmundson S. J. Annual biologic clock // Chronobiol. 1969. № 6. P. 69–78.
65. Reinberg A. Les rythmes biologiques // La recherche atome zuclus. 1971. Vol. 2. № 10. P. 241.
66. Reinberg A. Rythmes circadiens of circannuels du Metabolisme du potassium // L'homme cocur er medicine interne. 1977. № 16. P. 21–33.
67. Schaposchnikowa W. I. Biologische Makrorhythmen und «kritische» Perioden des Menschen // J. interdiscipl. Cycle Res. 1977. Vol. 8. № 3, 4. P. 269–271.
68. Zhou R., Xiong O., You Y. et. al. Sichuan daxuexuebao // S. Sichuan Univ. Med. Sci. Ed. 2003. Vol. 34. № 1. P. 115–116.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 14–26

V. I. Shaposhnikova

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF GERONTOLOGY

State scientific research institute of social-economical problems and sport-fitting technologies, Lesshaft university of physical culture, 35 ul. Dekabristov, St.Petersburg 190121; e-mail: sport-and-health@mail.ru

The hypothesis of the dynamics of aging on the chronobiological grounds is presented. The results of the original research are demonstrated as well as the conclusions made by the leading authorities in the human individual annual and perennial endogenous cycles are treated. Risk-zones, which tend to increase the possibility of «mistakes» in a genetic program that lead to aging of organism are proposed. The data obtained could provide an opinion of existing both the perennial and annual endogenous cycles, that begin from the moment of conception and include nine months of the embryo period and three months after the date of birth. The data available provide a ground for a hypothesis verifying the trimester time-genetic program of the endogenous year. The «mistakes» in the chronobiological program emerging as the reaction on the environment during the periods of intensive growth of metabolic process are supposed to be one of the essential causes of aging and early death.

Key words: «biological clock» of an organism, individual annual and perennial endogenous cycles of a human, «risk-zones».

В. Н. Манских

ГИПОТЕЗА: ФАГОЦИТОЗ АБЕРРАНТНЫХ КЛЕТОК ЗАЩИЩАЕТ ДОЛГОЖИВУЩИЕ ВИДЫ ПОЗВОНОЧНЫХ ОТ ОПУХОЛЕЙ

Сибирский государственный медицинский университет, 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: Manskikh@mail.ru

В работе обсуждается возможный механизм, обеспечивающий видовую резистентность к канцерогенным влияниям у видов позвоночных, имеющих большую продолжительность жизни. Предполагается, что таким механизмом является элиминация aberrантных клеток фагоцитами с помощью экспрессии на плазматической мембране aberrантных клеток лигандов для макрофагальных «scavenger receptors» и «toll-like receptors». Обсуждаются возможные сигнальные пути такой элиминации и подходы к экспериментальному доказательству гипотезы.

Ключевые слова: видовая резистентность к канцерогенезу, продолжительность жизни и рак, p53, фагоцитоз

Сравнительной и экспериментальной онкологии хорошо известны большие межвидовые различия в частотах спонтанных и индуцированных канцерогенными агентами опухолей у позвоночных. К таким видам относятся, например, морская свинка (*Cavia porcellus*, млекопитающее) или серая жаба (*Bufo bufo*, амфибия) [5]. Спонтанные опухоли у них крайне редки (описаны лишь спорадические случаи), а выход опухолей, например у жаб, при действии метилнитрозомочевинной равен 15–20 % (столь же низок он и у морских свинок). Для сравнения можно привести мышей и крыс (*Mus*, *Rattus*, млекопитающие), у которых нитрозосоединения вызывают 46 и 40 % опухолей, соответственно, а также травяных лягушек (*Rana temporaria*, амфибия) с выходом опухолей 50 % [16]. Спонтанные опухоли у нелинейных мышей, крыс и лягушек встречаются у 20–30 % животных [5, 8], причем, например, для морских свинок, мышей и крыс эти различия не могут быть объяснены особенностями метаболизма канцерогенов [27], что позволяет предполагать значительную роль механизмов генетического гомеостаза. Более того, эволюционный анализ распределения частот спонтанных и индуцированных нитрозосоединениями опухолей [5], а также восприимчивости к радиационному канцерогенезу [18] показывает, что механизм, детерминирующий эти межвидовые различия, по-

видимому, одинаков у всех позвоночных. Этот вывод основывается на том, что частоты спонтанных и индуцированных нитрозосоединениями опухолей распределяются в типе позвоночных в виде рядов, описываемых закономерностями конвергентной эволюции. Известно, что признаки, имеющие таксономическое распределение, соответствующее конвергентной эволюции, часто определяются сходными морфологическими и физиологическими механизмами.

Природа механизма генетического гомеостаза, определяющего межвидовые различия в частотах опухолей, неясна. Исследование роли эксцизионной репарации ДНК привело к противоречивым результатам [19, 26]. В целом, их можно суммировать следующим образом: с одной стороны, этот показатель положительно коррелирован с видовой продолжительностью жизни млекопитающих и отрицательно — с частотами хромосомных aberrаций в медленно пролиферирующих клетках (например, в гепатоцитах) [14], а с другой — не имеет четких связей с видовыми различиями в частотах спонтанных опухолей [5].

Поскольку разной эффективностью ДНК-репарации трудно объяснить различия в резистентности некоторых видов к канцерогенезу, возникает вопрос о роли p53-зависимой элиминации клеток (с повреждениями ДНК) путем апоптоза. Возможно также выключение таких клеток из пролиферации, опять же при участии p53. Однако недавние исследования, посвященные искусственному усилению надзора над целостностью ДНК путем увеличения активности p53 у мышей, поставили под сомнение этот вариант. Оказалось, что таким путем можно втроекратно снизить частоту спонтанных опухолей [24] или вообще исключить злокачественные blastомы из числа причин смерти мышей [42]. Вместе с тем, при суперактивации p53 наблюдалось втроекратное сокращение продолжительности жизни этих животных, по сравнению с контролем [33].

Очевидно, к такому результату приводит слишком активная элиминация апоптозом (которая была выявлена в опытах с воздействием радиации) или исключение из пролиферации клеток даже с минимальным числом повреждений в ДНК. С одной стороны, это дает защиту от опухолей, а с другой — приводит к преждевременному старению организма с теми же признаками, которые характерны и для старения мышей дикого типа. Однако межвидовые различия по восприимчивости к канцерогенезу во все не имеют обратной корреляции с продолжительностью жизни. Так, например, средняя продолжительность жизни мышей (*Mus*) составляет 2 года, тогда как морских свинок (*Cavia*) — 10–12 лет; у настоящих лягушек (*Ranae*) — 4–5 лет, у настоящих жаб (*Bufo*) — 50–60 лет [9, 40]. Таким образом, *a priori* механизм, обеспечивающий большую резистентность некоторых видов позвоночных к бластомогенным воздействиям, должен как минимум не сокращать среднюю продолжительность жизни, по сравнению с восприимчивыми видами тех же семейств.

Мы полагаем, что таким механизмом может быть элиминация аберрантных клеток другими клетками, вероятнее всего путем фагоцитоза, причем такой элиминации должны подвергаться не вообще клетки с повреждениями в ДНК, а лишь те из них, у которых нарушены внутриклеточные механизмы контроля над целостностью генома [7]. Нужно учесть, что, согласно многостадийной молекулярной модели канцерогенеза, для возникновения опухолевого клона необходимо как минимум две, а чаще — 5–6 последовательных мутаций в одной клетке [4]. Отсюда следует, что эволюционно выработанное «прицельное» удаление из тканей клеток с нарушенной системой внутриклеточного гомеостаза способно резко снижать вероятность появления опухолевого клона без массовой гибели соматических клеток, и, соответственно, без сокращения видовой продолжительности жизни.

Каковы же возможные механизмы, опосредующие передачу сигнала о несостоятельности внутриклеточных систем генетического гомеостаза на мембранный интерфейс?

Нам представляется, что наиболее подходящими кандидатами на эту роль являются макрофаги, а рецепторный аппарат, обеспечивающий распознавание подлежащих элиминации клеток, аналогичен тому, который работает в фагоцитозе апоптозных телец. Среди этих рецепторов нужно назвать интегрин $\alpha\beta3$, рецепторы мусора («Scavenger receptors») *CD36*, *SR-A*, *B*, *D*, *E*, *F*, *CD14*, *TLR*

(«*Toll-like receptors*»), рецептор фосфатидилсерина [10, 15, 30]. Лиганды для них идентифицированы неполно, но точно установлено взаимодействие с фосфатидилсерином, тромбоспондином и некоторыми лектинами [10, 12, 15, 30].

Имеется несколько свидетельств о деятельности фагоцитов на начальных стадиях канцерогенеза. Показана возможность фагоцитоза макрофагами и дендритными клетками опухолевых клеток на ранних стадиях прогрессии рака молочной железы, кишечника, поджелудочной железы, легких и яичника у человека; позднее опухолевые клетки приобретают резистентность к фагоцитозу макрофагами [12]. Считается, что эта устойчивость обусловлена усилением антиоксидантных систем опухолевых клеток, однако конкретный механизм противодействия фагоцитам не идентифицирован. Имеются фрагментарные данные и о резистентных к канцерогенезу видах. У морских свинок обнаружена способность клеток Курлова (моноцитов) препятствовать развитию перевивной лейкемии. Ингибирование клеток Курлова вдвое повышало перевиваемость лейкемии [21, 22]. В наших опытах обнаружена способность макрофагов фагоцитировать клетки с цитогенетическими повреждениями (микроядрами) у резистентных к канцерогенным агентам серых жаб (*Bufo bufo*) [5, 6], причем содержание макрофагов, в частности в селезенке, у них обратно коррелирует с частотой аберрантных клеток. Такая активность несвойственна макрофагам лягушек (*Rana arvalis*). Конечно, на более поздних стадиях канцерогенеза отсутствие фагоцитоза может быть связано не только с селекцией устойчивых клонов опухолевых клеток, но и с изменением режима функционирования самих фагоцитов. Макрофаги в опухоли имеют так называемый *M2*-фенотип, который характеризуется сниженной цитотоксичностью и продукцией особого набора цитокинов. Этот режим функционирования макрофагов нужен для регенерации поврежденной ткани во второй фазе воспаления, а при канцерогенезе такие макрофаги способствуют прогрессии опухоли [34].

Сигнальные пути, опосредующие такую элиминацию, могут быть следующими. Во-первых, шунтовый путь с ДНК-протеинкиназы, играющих основную роль в активации $p53$ — главного коллектора стрессовых сигналов клетки [17]. В этом случае, если имеется мутация в $p53$ или иные нарушения апоптоза, активация сигнального пути, начальным этапом которого является повышение активности ДНК-протеинкиназы, а финальным —

презентация на мембране лигандов для макрофагальных рецепторов и фагоцитоз, позволит удалять клетки с нарушенными системами внутриклеточного гомеостаза. Во-вторых, роль сигнальной молекулы может играть сам $p53$, причем эта функция может быть возложена как на нормальный (*wild type*, *wt p53*), так и на мутантный (*mutant type*, *mt p53*) белок.

Известно, что $p53$ является одним из полифункциональных генов-контролеров клеточной пролиферации, апоптоза и стабильности генома, а мутации в этом гене являются важным звеном в патогенезе около 50 % опухолей [11].

Современные представления о роли $p53$ в поддержании стабильности генома могут быть кратко сведены к следующему.

1. $p53$ является регулятором почти всех форм ДНК-репарации [41], а также фактором транскрипции антиоксидантных ферментов [38], которые играют важную роль в регуляции спонтанного и индуцированного мутагенеза.

2. Возникающие при генотоксическом воздействии повреждения ДНК (вызванные непосредственно мутагенным агентом или ферментами репарации) активируют ДНК-протеинкиназы, причем активность ДНК-протеинкиназ растет прямо пропорционально числу двухцепочечных разрывов [17]. Эти ДНК-протеинкиназы осуществляют фосфорилирование $p53$. Данный белок в своей «дикой» форме *wt p53* обладает весьма динамичным клиренсом в связи с активным разрушением его в протеасоме (при связывании с *mdm-2*) с периодом полураспада 5–20 мин, что препятствует накоплению данного белка в ядре клетки и активации апоптотической программы [11, 17]. В случае фосфорилирования $p53$ освобождается из комплекса с *mdm-2*, вследствие чего нарушается его распад в протеасоме, а нарастание его концентрации в клетке влечет за собой активацию ряда белков ($p21$, $p25$, $p27$, $p15$, $p16$), влияющих на активность циклин-зависимых протеинкиназ и их присоединение к циклинам. Благодаря этому посредством фосфорилирования белка RB и высвобождения его из комплекса с E2F $p53$ вызывает арест клеточного цикла в G1/S (реже в G2/M) и «проверку» эффективности репарации ДНК. Если число повреждений, которые не могут быть отрепарированы во время ареста клеточного цикла, слишком велико, то этот арест продолжается до накопления белка Bax (механизм накопления Bax остается не вполне изученным) и запуска апоптоза за счет высвобождения из митохондрий апоптогенных факторов, осуществляемого Bax [2, 17].

3. Другими механизмами, способными удалять клетки, накопившие нерепарированные повреждения в ДНК, являются полиплоидизация (амплификация) генома с диминуцией дефектной ДНК (или без нее) и необратимое выключение клетки из пролиферации (с переходом в дифференциацию или без нее) [14, 37]. Активация этих процессов цитогенетическими повреждениями изучена недостаточно. Однако известно, что большую роль в удалении aberrантных клеток из пролиферации играет каскад трансактивации генов $p53$ – $p21$ – $p16$ [37].

4. Помимо надзора за числом нерепарированных разрывов в ДНК, $p53$ осуществляет также поддержание диплоидного числа хромосом в клетке. Однако эта функция осуществляется им не за счет апоптотической элиминации анеуплоидов и тетраплоидов, а за счет контроля за течением клеточного цикла, участия в организации веретена деления и осуществлении цитотомии [35].

5. *Wt p53* также ингибирует важные для опухолевой прогрессии процессы локомоции клеток, ангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода [25, 32].

При повреждениях ДНК *wt p53*, активируя апоптоз, вовлекает в элиминацию апоптотических телец лиганды для макрофагальных рецепторов. Известно, что внутриклеточные изменения при гибели клетки могут протекать несинхронно, и это может вести к фагоцитозу даже до появления морфологических признаков апоптоза [10]. Поэтому кажется возможным удаление клеток с поврежденной ДНК при нарушении процесса апоптоза за счет активации нормальным $p53$ тех сигнальных путей, которые вовлечены в удаление апоптотических телец. Может быть, этим способом происходит удаление из ткани клеток в состоянии сенесенса («клеточного старения» со снижением способности к пролиферации, накоплением специфического маркера β -галактозидазы и рядом морфологических особенностей), которые образуются при мутагенном воздействии при участии $p53$ [37]. Удаление сенесенсных клеток имеет смысл в плане ингибирования канцерогенеза, так как имеются отчетливые указания на их промоторное влияние на канцерогенез *in situ* [3, 20, 23]. Указанный механизм должен препятствовать накоплению клеток с мутациями в организме без усиления процессов клеточной гибели, которые могут выполнять роль факторов, ускоряющих старение.

Что касается клеток с мутациями в $p53$, то мы также полагаем биологически целесообразным су-

ществование механизма их элиминации. Этот механизм удовлетворяет требованию избирательного удаления клеток с поврежденными внутриклеточными механизмами контроля за геномом, не вызывая значимого усиления клеточной гибели и не приводя к прогерии, но снижая вероятность развития опухолей. Закономерен вопрос о том, какие именно молекулярные пути могут обеспечить передачу сигнала о мутации $p53$ для элиминации клетки макрофагом.

Можно обозначить три возможных варианта связи между мутацией в $p53$ и появлением на мембране клетки лигандов, необходимых для ее элиминации.

Утрачивая способность к индукции апоптоза, мутантный белок $p53$ приобретает *de novo* способность трансаktivировать гены лигандов, распознаваемых макрофагами, например ген тромбоспондина. Впрочем, это свойство есть и у дикой формы белка, и не исключено его сохранение у некоторых мутантных форм (рис. 1).

Мутантный $p53$ утрачивает способность $p53$ дикого типа ингибировать экспрессию лигандов для элиминации, поэтому они появляются на мембране клетки (рис. 2). Такие лиганды пока неизвестны, но существуют прецеденты среди других белков плазматической мембраны — транспортер фолиевой кислоты, рецепторы аденовирусов и вирусов Коксаки, *gp250*, инсулиноподобного ростового фактора др. Экспрессия всех этих молекул на мембране обратно зависит от экспрессии *wt p53* и увеличивается при мутациях в нем [29, 39].

Возможна связь элиминации клетки, имеющей *mt p53*, с потерей этим белком антиоксидантной

функции, которую выполняет дикий $p53$ (рис. 3). Известно, что мутация в $p53$ сопровождается снижением экспрессии ряда антиоксидантных ферментов (глутатион-пероксидазы 1, митохондриальной супероксиддисмутазы 2, альдегиддегидрогеназы семейства 4 A1), и это ведет к оксидантному стрессу [38] и окислению фосфатидилсерина мембраны клетки. Окисленная форма фосфатидилсерина не способна удерживаться специфической АТФазой на внутренней поверхности плазматической мембраны. Вследствие этого окисленный фосфатидилсерин перемещается на ее наружную поверхность. Кроме того, окисленная форма фосфатидилсерина блокирует АТФазу за счет необратимого связывания с ее каталитическим центром, в результате чего фермент теряет способность удерживать неизмененный фосфатидилсерин на внутренней поверхности мембраны клетки [13]. Это приводит к появлению неизмененного фосфатидилсерина на наружной поверхности клетки. Окисленная и неизмененная формы фосфатидилсерина, как известно, являются одними из важнейших факторов фагоцитоза апоптотных телец [30].

Вероятность перечисленных вариантов неодинакова. Наибольшее количество фактических данных свидетельствует в пользу последнего механизма, все указанные звенья которого идентифицированы, и остается неизученной лишь реальная роль предложенного в настоящей работе их гипотетического каскада в элиминации клеток с мутированным $p53$.

В какой же степени эта гипотеза согласуется с современными представлениями о канцерогенезе?

Имеет смысл остановиться на двух пунктах, которые, на первый взгляд, противоречат этой гипотезе.

Кажущееся противоречие с первым вариантом составляют данные многих авторов, показавших, что у нокаутных по $p53$ мышей и мышей с трансфецированным мутантным геном частота спонтанных опухолей и срок жизни не отличаются [31]. Однако нужно учесть, что у мутантной (а если говорить о втором и третьем из перечисленных вариантов — то и у нокаутной) мыши на определенной стадии эмбриогенеза неизбежно произойдет массовая экспрессия лигандов для фагоцитоза, так как каждая клетка такой мыши имеет в своем составе *mt p53* и регу-

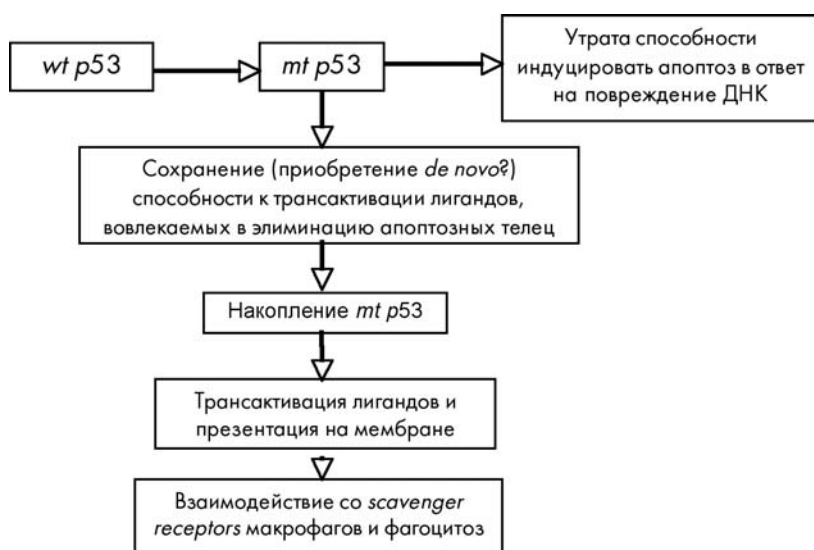


Рис. 1. Гипотетический каскад передачи сигнала на мембранный интерфейс для элиминации фагоцитом, предполагающий появление у *mt p53* новых транскрипционных свойств

лируемый им лигандный аппарат. Это событие совершенно лишит элиминацию *mt p53*-позитивных (или нокаутных) клеток избирательности, и, вероятнее всего, такая особь будет обречена на внутриутробную гибель, возможно еще при конструкции нокаута или мутации. Таким образом, выжившие мутанты должны иметь ингибированные гены лигандов или рецепторов, ответственных за *p53*-опосредованный фагоцитоз. Это может быть следствием либо мутации (что вполне возможно, поскольку речь идет об организме с *mt p53* и нарушенным контролем за геномом), либо, что более вероятно, эпигенетической репрессии (например, метилированием). В связи с этим, неудивительно, что мутантные мыши имеют столь же высокую частоту опухолей, как и животные с полным нокаутом гена *p53*.

Другим фактом, на первый взгляд противоречащим высказанной гипотезе, является информация о значении гиперэкспрессии *mt p53* как фактора прогрессии опухолей. Хорошо известно, что накопление *mt p53*-позитивных клеток в опухоли говорит о плохом прогнозе заболевания [32, 36, 43]. Однако это совсем не исключает того, что накопление *mt p53*-позитивных клеток в опухоли свидетельствует о далеко зашедших стадиях прогрессии и связано с нарушением распознавания и элиминации

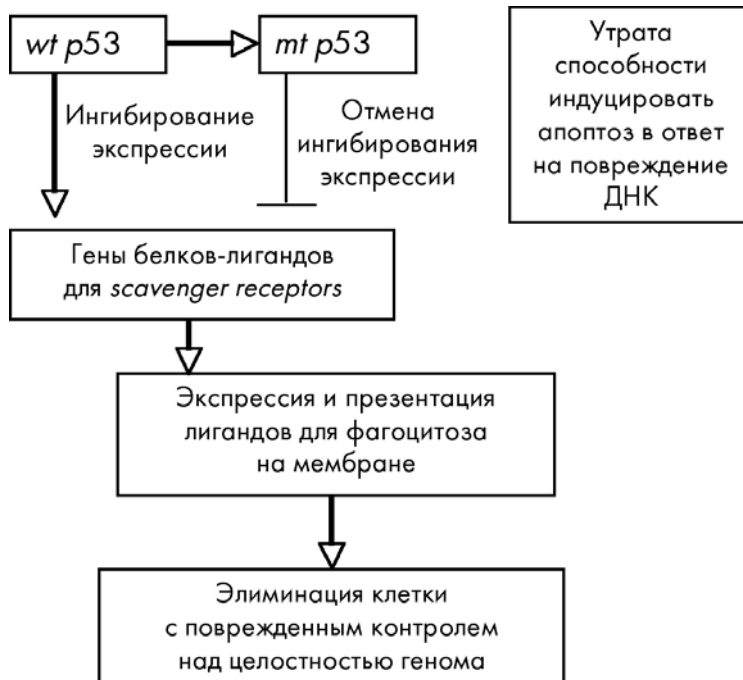


Рис. 2. Вариант механизма, представленного на рис. 1, для случая с потерей *mt p53* способности ингибировать передачу сигнала для элиминации фагоцитом

таких клеток иммунocyтaми. Такое явление аналогично утрате клетками опухоли МНС-рецептора, которая защищает их от цитотоксического действия Т-лимфоцитов и НК-клеток. По-видимому, утрата *p53*-зависимых лигандов происходит за счет дополнительных мутаций или эпигенетических изменений как в самом гене *p53*, так и, что более вероятно, в

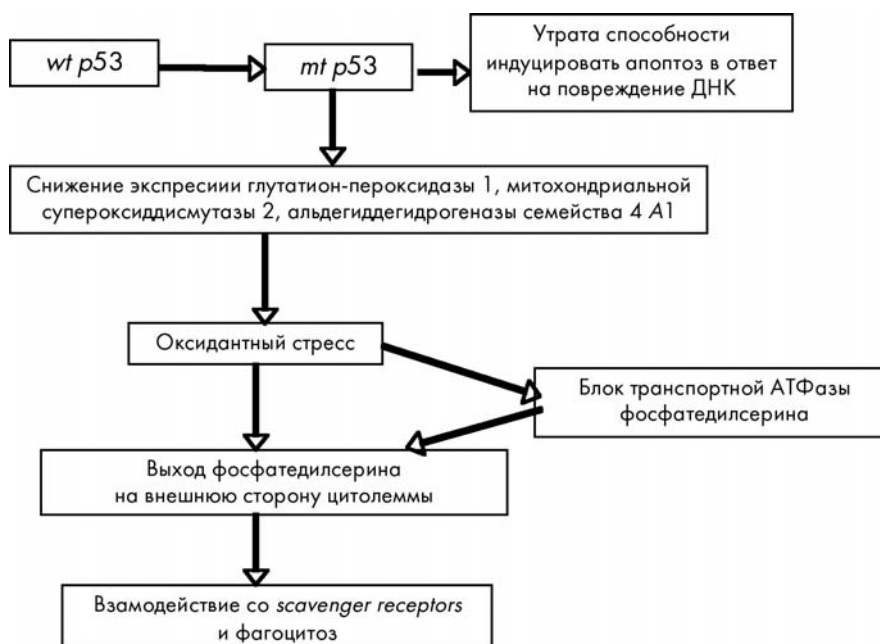


Рис. 3. Вариант механизма, представленного на рис. 1, предполагающий роль отмены антиоксидантных свойств *p53* при мутации

генах, вовлеченных в каскад передачи сигнала для взаимодействия с фагоцитами, включая и гены антиоксидантных ферментов. При таком допущении противоречие данных о роли *mt p53* в опухолевой прогрессии с развиваемой здесь гипотезой исчезает. Действительно, например, при злокачественных опухолях яичника установлено существование порогового уровня (20 %) *mt p53*-позитивных клеток, превышение которого резко ухудшает прогноз заболевания [1], что, на наш взгляд, может быть расценено как явление клональной экспансии клеток с нарушенным механизмом элиминации. Стоит отметить, что разные формы *mt p53* оказывают неоднозначное влияние на прогрессию опухолей. Интересно, что исследования нормальных тканей и доброкачественных опухолей, например в молочной железе, в некоторых случаях обнаружили в них *mt p53* [28]. Однако наличие *mt p53* всего лишь в 2,5 раза повышало риск злокачественной трансформации этих тканей (который очень незначителен), а не делало такое событие неизбежным, что, по нашему мнению, является косвенным свидетельством элиминации *mt p53*-позитивных клеток.

Если учесть, что механизмы, ответственные за элиминацию клеток с *mt p53*, аналогичны (или идентичны) тем, которые участвуют в фагоцитозе апоптотных тел, то становится понятной трудность наблюдения процесса элиминации клеток с *mt p53* как *in vivo*, так и *in vitro*, поскольку возникшая *de novo* клетка с *mt p53* будет быстро поглощена окружающими клетками и/или макрофагами. Из этого нужно исходить при разработке подхода к проверке этой гипотезы.

Для этого может быть использована следующая модель. В первую очередь, необходимо установить, возможна ли элиминация окружающими клетками клеток со «свежотрансфецированным» *mt p53*. Интактные клетки (например, фибробласты) животных, устойчивых или резистентных к онкогенезу видов (например, мыши и морской свинки), необходимо инкубировать с вектором, содержащим *mt p53*. Чтобы исключить возможное влияние отбора на устойчивость к фагоцитозу окружающими клетками (что не исключено при использовании клеток-нокауты по *p53*, в том числе и культивируемых *in vitro*), необходимо взять клетки, имеющие *wt p53*. Это оправдано тем, что *mt p53* образует комплекс с *wt p53*, который ингибирует функцию последнего. Еще один вариант — использование трансфецированного *mt p53*, находящегося под индуцибельным промотором. Исследуя затем визуально процесс формирования колонии (и

явления на стыке двух соседних колоний), можно зарегистрировать явления фагоцитоза. Фагоцитоз в колониях клеток, включивших *mt p53*, должен происходить значительно чаще, чем в колониях исходных клеток, и быть более выраженным в культурах, полученных от резистентных к опухолевому росту видов. Статус *p53* можно определить в таких колониях апостериорно. Если указанные явления отмечены не будут, то нужно исследовать чувствительность клеток отдельных колоний к фагоцитозу макрофагами, добавленными в эти же культуральные сосуды, также с последующим определением *p53*-статуса. В дальнейшем иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими методами можно провести идентификацию рецепторов, индуцируемых трансфекцией *mt p53*.

В случае справедливости такого предположения оно не только даст объяснение устойчивости некоторых долгоживущих видов к онкогенным воздействиям, но и позволит более адекватно решать вопросы прогноза при злокачественных новообразованиях и может быть использовано для разработки новых подходов к лечению blastom.

Считаем необходимым выразить благодарность проф. Б. П. Копнину, проф. В. М. Перельмутеру и А. М. Оловникову за критические замечания при обсуждении этой гипотезы.

Литература

1. Волкова А. В., Чепик О. Ф., Бахидзе Е. В., Тек В. П. Роль антигена Ki-67, мутированного гена-супрессора и митотической активности опухоли в определении прогноза гранулезоклеточных опухолей яичника взрослого типа (ГКОВТ) // Вопр. онкол. 2005. Т. 51. № 4. С. 455–459.
2. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. 2000. Т. 65. № 1. С. 5–33.
3. Кротилика А., Кампизи Дж. Объединение эпителиального рака, стареющей стромы и клеточного старения // Успехи геронтол. 2003. Вып. 11. С. 109–116.
4. Лихтенштейн А. В. Рак как запрограммированная гибель организма // Биохимия. 2005. Т. 70. № 9. С. 1277–1288.
5. Манских В. Н. Очерки эволюционной онкологии. Томск: Изд-во СибГМУ, 2004.
6. Манских В. Н. Морфологические и цитогенетические изменения в паренхиматозных и иммунокомпетентных клетках печени и костного мозга бесхвостых амфибий при действии N-нитрозо-N-метилкарбамида // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. Т. 4. Томск: Изд. СибГМУ, 2004. С. 38–40.
7. Манских В. Н. Смерть клетки: попытка системного анализа некоторых ключевых проблем // Естествознание и гуманизм. Т. 2. Томск: Изд-во СибГМУ, 2005. С. 22–26.
8. Манских В. Н. Влияние химических канцерогенов на амфибий // Вопр. онкол. 2006. Т. 52. № 1. С. 25–31.
9. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л. Анатомия лягушки. М.: Высш. школа, 1994.
10. Проскуряков С. Я., Габай В. Л., Конопляников А. Г. и др. Иммунология некроза и апоптоза // Биохимия. 2005. Т. 70. № 12. С. 1593–1605.

11. Райхлин Н. Т., Райхлин А. Н. Роль апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // *Вопр. онкол.* 2002. Т. 48. № 2. С. 159–171.
12. Рапопорт Е. М., Сапотько Ю. Б., Пазынина Г. В. и др. Участие сialosвязывающих макрофагальных лектинов в фагоцитозе апоптотических телец // *Биохимия.* 2005. Т. 70. № 3. С. 406–415.
13. Скулачев В. П. Явления запрограммированной смерти клеток. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // *Сорос. образов. журн.* 2001. Т. 7. № 6. С. 4–10.
14. Урываева И. В. Полиплоидизирующие митозы и биологический смысл полиплоидии в печени // *Цитология.* 1979. Т. 21. № 12. С. 1427–1437.
15. Хайтов Р. М., Манько В. М. Физиологические особенности активации и торможения функций клеток иммунной системы. Рецепторные структуры и внутриклеточные сигнальные пути макрофагов и естественных клеток-киллеров // *Рос. физиол. журн.* 2006. Т. 92. № 6. С. 662–674.
16. Худoley В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб: Изд-во НИИ химии СПбГУ, 1999.
17. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью // *Биохимия.* 2000. Т. 65. № 1. С. 34–47.
18. Ярмоненко С. П. Причина межвидовых различий радиационно-генетических эффектов низких уровней облучения // *Радиц. биология. Радиоэкология.* 2006. Т. 46. № 5. С. 605–610.
19. Anisimov V.N. Dependence of susceptibility to carcinogenesis on species life span // *Arch. Geshwulstforsch.* 1989. Vol. 59. № 3. P. 205–213.
20. Campisi J. Cancer, aging and senescence // *In Vivo.* 2000. Vol. 14. P. 183–188.
21. Debout C., Taouji S., Izard J. Increase of a guinea pig natural killer cell (Kurloff cell) during leukemogenesis // *Cancer Lett.* 1995. Vol. 97. № 1. P. 117–122.
22. Debout C., Birebent B., Griveau A. M., Izard J. In vitro cytotoxic effect of guinea-pig natural killer cells (Kurloff cells) on homologous leukemic cells (L2C) // *Leukemia.* 1993. Vol. 7. № 5. P. 733–735.
23. Elenbaas B., Weinberg R. A. Heterotopic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation // *Exp. Cell Res.* 2001. Vol. 264. P. 169–184.
24. Garsia-Gao I., Garsia-Gao M., Martin-Caballero J. et al. «Super p53» mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant age normally // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. P. 6225–6235.
25. Gloushankova N., Ossovskaya V., Vasiliev J. et al. Changes in p53 expression can modify cell shape of ras-transformed fibroblasts and epitheliocytes // *Oncogene.* 1997. Vol. 15. P. 2985–2989.
26. Hart J. W., Setlow R. B. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life span in a number of mammalian species // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1974. Vol. 71. P. 2169–2173.
27. Hengstler J. G., Van der Burg B., Steinberg P., Oesch F. Interspecies differences in cancer susceptibility and toxicity // *Drug. Metab. Rev.* 1999. Vol. 31. № 4. P. 917–970.
28. Kandel R., Li S.-Q., Ozcelik H., Rohan T. P53 protein accumulation and mutation in normal and benign breast tissue // *Int. J. Cancer.* 2000. Vol. 87. №1. P. 73–78.
29. Kannan A., Amariglio N., Rechave G. et al. DNA microarrays identification of primary and secondary target genes regulated by p53 // *Oncogene.* 2001. Vol. 20. P. 2225–2234.
30. Krieser R. J., White K. Engulfment mechanism of apoptotic cells // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2002. Vol. 14. P. 734–738.
31. Lang G. A., Iwakuma T., Suh Y.-A. et al. Gain of Function of a p53 Hot Spot Mutation in a Mouse Model of Li-Fraumeni Syndrome // *Cell.* 2004. Vol. 119. P. 861–872.
32. Linderholm B. K., Lindahl T., Holmberg L. et al. The Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Correlates with Mutant p53 and Poor Prognosis in Human Breast Cancer // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 2256–2260.
33. Maier B., Gluba W., Bernier B. et al. Modulation of mammalian life span by the short isoforms of p53 // *Genes & Development.* 2004. Vol. 18. P. 306–319.
34. Mantovani A., Schioppa T., Porta C. et al. Role of tumor associated macrophage in tumor progression and invasion // *Cancer Metastases Rev.* 2006. Vol. 25. P. 315–322.
35. Margolis R. Tetraploidy and tumor development // *Cancer Cell.* 2005. № 12. P. 353–354.
36. Mills A. A. p53: link to the past, bridge to the future // *Genes & Development.* 2005. Vol. 19. P. 2091–2099.
37. Roninson I. B., Broude E. V., Chang B.-D. If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells // *Drug Resist. Updates.* 2001. Vol. 4. P. 303–313.
38. Sablina A. A., Budanov A. V., Ilyinskaya G. V. et al. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 1306–1313.
39. Sciaciacchitano S., Oreccio A., Lavra L. et al. Cloning of the mouse insulin receptor substrate-3 (mIRS-3) promoter, and its regulation by p53 // *Molec. cell. Endocr.* 2002. Vol. 16. № 7. P. 1577–1589.
40. Seluanov A., Chen Z., Hine Ch. et al. Telomerase activity coevolves with body mass not lifespan // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. № 1. P. 45–52.
41. Sengupta S., Harris C. C. P53: traffic cop at crossroad of DNA repair and recombination // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005. Vol. 6. P. 44–55.
42. Tyner S. D., Venkatachalam S., Choi J. et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes // *Nature.* 2002. Vol. 415. № 6867. P. 45–53.
43. Vousden K. H., Prives C. P53 and Prognosis: New Insights and Further Complexity // *Cell.* 2005. Vol. 120. № 1. P. 7–10.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 27–33

V. N. Mansikh

HYPOTHESIS: PHAGOCYTOSIS OF ABERRANT CELLS PROTECTS LONG LIFE SPAN VERTEBRATE SPECIES AGAINST TUMORS

Siberian state medical university, 634050, Tomsk, Moskovsky trakt, 2; e-mail: Mansikh@mail.ru

Probable mechanisms of resistance to carcinogenic impacts and spontaneous tumours of long life span vertebrate species have been discussed. It has been suggested that this compatible with long life span mechanism is likely phagocyte elimination with involving DNA-protenkinase-dependent, *wt p53* or/and *wt p53*-dependent signaling pathways also ligands for «Scavenger receptor» and «Toll-like receptors». The approaches to the experimental evidence of this hypothesis have been produced.

Key words: cancer resistance species, life span and cancer, p53, phagocytosis.

Г. П. Гладышев

О МЕХАНИЗМЕ ВЛИЯНИЯ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ

Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, 117977 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: academy@endeav.org

Рассматривается модель организма как сложной хроматографической колонки, где происходит переваривание пищи, при котором определенная ее часть реагирует с соляной кислотой и подвергается действию ферментов. Далее «питательные молекулы» (сохранившиеся части молекул пищи и нераспавшиеся молекулы) мигрируют в различные части тела в соответствии с термодинамической стабильностью супрамолекулярных структур организма и относительным химическим сродством питательных молекул с их окружением. Учитывая соответствие представленной модели и данных, касающихся долголетия, автор определяет геронтологическую ценность продуктов питания, основанную на измерении энтальпии или теплоты (точнее, функции Гиббса) супрамолекулярных взаимодействий. Таким образом, автор впервые обосновывает идею о том, что все компоненты потребляемой пищи могут оцениваться с помощью показателя геронтологической ценности, основанного на термодинамических параметрах.

Ключевые слова: термодинамика, геронтология, старение, питание, пищеварение

«...the properties of living things are the outcome of their chemical and physical composition and configuration».

Thomas Hunt Morgan

Общие положения теории

Мы «состоим из того, чем питаемся». Это и подобные общие утверждения иногда приводятся в учебной литературе, чтобы подчеркнуть первостепенную роль питания в нашей жизни.

Термодинамическая теория возникновения жизни, биологической эволюции и старения живых организмов обосновывает упомянутое утверждение с позиций физической химии [1]. Кроме того, теория предлагает ряд практических медицинских рекомендаций. Появляется возможность сделать вывод, что практически любые конкретные (детальные) предписания, связанные с питанием, являются индивидуальными. Они должны делаться на основе учета показаний общей и антистарительной медицины (геронтологии) и принимать во внимание достижения физико-химической диетологии [1, 3].

Однако на основе термодинамической теории биологической эволюции и старения живых существ (созданной на основе фундамента классической науки и, прежде всего, термодинамики Гиббса [3–5]) можно сформулировать общие для всех пациентов положения, касающиеся питания, позволяющие достоверно продлевать здоровую жизнь [2, 5–7, 9–15].

Диеты, способствующие здоровой и продолжительной жизни, должны, разумеется, содержать только экологически чистые продукты. Они должны быть сбалансированными по составу и калорийности. Крайне важно, чтобы рационы питания включали бы продукты холодных (глубоководных) морей, продукты, полученные из растений и животных, обитающих в холодных и горных регионах. Желательно также, чтобы пища была бы приготовлена из биомассы молодых растений и животных. Более того, предпочтительно использовать пищу, полученную из биомассы древних видов — филогенетически мало развитых (находящихся на ранних стадиях филогенеза) живых организмов. Пища, приготовленная из молодых (онтогенетически и филогенетически) растений и животных, является не только геронтологически ценной, но и, в связи с повышенным содержанием воды в биомассе, имеет пониженную удельную калорийность. Это последнее также достоверно способствует продлению здоровой жизни и, несомненно, увеличивает ее общую продолжительность. Следует употреблять чистую питьевую воду, практически не содержащую каких-либо солей. Лечебные минеральные воды желательно пить только при наличии медицинских показаний.

В целом, разумно для питания использовать продукты и воду, которые соответствуют общим современным стандартами, разработанным на строго научной основе. Дополнительно к этому крайне желательно, чтобы эти продукты и вода характеризовались бы высокими баллами «геронтологической ценности продукта» и «геронтологической чистоты воды». Известны также уточнен-

ные рекомендации, которые являются предметом новейших исследований.

Однако вопросы молекулярных механизмов действия пищевых продуктов и их ингредиентов на омолаживание тканей организма в термодинамической теории, по понятным причинам, не обсуждаются. В термодинамической теории, как правило, обсуждаются только «термодинамические механизмы» взаимодействия между структурами разных иерархий [7]. К таким механизмам (тенденциям) относятся, например, механизмы, касающиеся действия принципа стабильности вещества [11–15].

Связь термодинамики и динамики эволюционного развития проявляется в том, что иерархическая термодинамическая теория [1, 5, 6, 15] является классическим термодинамическим (квазиравновесным) исследованием иерархической динамики (кинетической термодинамики) в эволюционных шкалах времен. Создатель Human Thermodynamics Л. Тимс характеризует указанную связь следующим высказыванием: «With this theory, we are able to develop dynamical models of equilibrium analysis of hierarchical structures such as atomic hierarchies, molecular hierarchies, nutritional hierarchies, and social hierarchies. Thermodynamically, we are able to predict and study their course of evolution as they approach equilibrium points of stability and to study energetic transitions that occur between adjoined hierarchies» [12, 15].

В то же самое время, многие исследователи задают вопрос: каким образом молекулярная информация о составе и строении пищевых продуктов (их ингредиентов) передается (как утверждает термодинамическая теория) тканям организма-потребителя пищи?

По нашему мнению, «молодая пища», рекомендованная с позиций термодинамической теории, обогащает организм «молодым химическим веществом». Это вещество, собственно, и способствует улучшению здоровья и омоложению тканей. Что это за вещество? Последний вопрос не лишен смысла, поскольку известно, что основная часть пищи, попадая в желудок и кишечный тракт, деградирует (переваривается) под действием соляной кислоты и ферментов с образованием гаммы веществ. Процессы переваривания наблюдаются также во рту под действием слюны.

Продуктами пищеварения являются компоненты, пригодные к всасыванию и участию в обмене веществ. Продуктами расщепления белков являются аминокислоты и, частично, мелкие пептиды. Жиры расщепляются на глицерин и жирные кис-

лоты, а также на моно- и диглицериды. Углеводы распадаются на моносахариды, однако часть продуктов распада представляет собой три- и дисахариды.

«Молодая пища» содержит сравнительный избыток фрагментов сложных молекул! В подобной пище содержится также повышенное количество физиологически активных низкомолекулярных веществ, например гормонов и их имитаторов, а также витаминов, «связанных» микроэлементов и других соединений, не подвергающихся деградации в пищеварительном тракте. Другими словами, природа поступающих в кровь веществ существенно зависит не только от типа пищи, но и от возраста организмов или растений, используемых для питания. Замечу, что недостаток в пище разнообразных физиологически активных веществ можно компенсировать путем использования различных пищевых добавок и лекарственных препаратов.

Вещества, поступающие после переваривания пищи в кровотоки организма, можно называть «питательными молекулами». В состав питательных молекул входят неизменные фрагменты разнообразных высокомолекулярных компонентов пищи, а также низкомолекулярные вещества, не претерпевающие существенных превращений при пищеварении. Питательные молекулы, фактически, являются неизменными молекулами или фрагментами молекул, подвергнувшихся распаду при переваривании пищи. На английском языке подобный термин звучит как «nutritive particle molecules» [12, 14, 15].

Повышенное содержание в крови человека питательных молекул молодых организмов, естественно, способствует синтезу белков, жиров, углеводов и других метаболитов, соответствующих по химическому составу несколько омоложенным тканям, по сравнению с тканями пациента, питающегося биомассой старых или эволюционно существенно развитых («филогенетически старых») организмов.

Сделанное очевидное, на наш взгляд, заключение является следствием иерархической термодинамической теории биологической эволюции и старения живых существ.

Заключение

В соответствии с термодинамической теорией возникновения жизни, биологической эволюции и старения живых существ, организм можно рассматривать как химически активную сложную хроматографическую колонку, в которую посту-

пает пища. В такой живой колонке (состоящей из множества хроматографических ячеек) определенная часть пищи переваривается под действием соляной кислоты и разнообразных ферментов. При пищеварении образуются или сохраняются индивидуальные «питательные молекулы», которые являются «неизменными питательными частицами» и которые мигрируют в различные части организма — сложной супрамолекулярной структуры (human molecule). Указанные «питательные молекулы» задерживаются в тканях организма, часто вступая в химические превращения, или выводятся из этих тканей в соответствии с их относительной термодинамической стабильностью и сравнительным химическим сродством по отношению к другим соответствующим молекулам или фрагментам (супрамолекулярным образованиям — сайтам) структуры организма.

Высказанные соображения соответствуют известной нашей теоретической модели функционирования живых систем и демографической статистике, а также опыту долгожителей Японии (где в пищу, преимущественно, используют продукты моря), Сардинии (где интенсивно употребляют растительное масло), некоторых северных и высокогорных территорий.

Представленный краткий анализ показывает, что возможно, как это утверждает теория, на основе таких термодинамических параметров, как энтальпия (точнее, функция Гиббса) образования соответствующих супрамолекулярных структур и других, вычислять индекс (показатель) геронтологического качества продуктов питания, а также оценивать геронтологическую ценность пищевых добавок и некоторых лекарств [1, 8].

Выражаю искреннюю благодарность проф. В. Н. Анисимову за советы и поддержку.

Литература

1. Гладышев Г. П. Супрамолекулярная термодинамика — ключ к осознанию явления жизни: Что такое жизнь с точки зрения физикохимии // В кн.: Регулярная и хаотическая динамика. Москва–Ижевск: Ин-т компьютерных исследований, 2003.
2. Гладышев Г. П. Геронтология и физико-химическая геронтология // Успехи геронтол. 2004. Вып. 13. С. 70–80.
3. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. В 3-х т. М.: Мир, 1993. Т. 3. С. 221.
4. Gibbs J. W. The Collected Works of J. Willard Gibbs. Thermodynamics. New York: Longmans, Green and Co., 1928. Vol. 1. P. 55–349 (Russian translation. M.: Nauka, 1982).
5. Gladyshev G. P. On the Thermodynamics of Biological Evolution // J. Theor. Biol. 1978. Vol. 75. P. 425–441.
6. Gladyshev G. P. Thermodynamic Theory of the Evolution of Living Beings. N.Y.: Nova Sci. Publ. Inc., 1997.
7. Gladyshev G. P. Thermodynamic self-organization as a mechanism of hierarchical structures formation of biological matter // Progr. in Reaction Kinetics and Mechanism (An International Review Journal. UK, USA). 2003. Vol. 28, № 2. P. 157–188.
8. Gladyshev G. P. The method for measuring the gerontological value of bio-active substances and compositions, mainly foodstuffs and cosmetics. Canadian Patent 2,327,747. 2004, 12/14.
9. Gladyshev G. P. Macrothermodynamics of Biological Evolution: Aging of Living Beings // Int. J. Modern Physics B. 2004. Vol. 18, № 6. P. 801–825.
10. Gladyshev G. P. The Second Law of Thermodynamics and the Evolution of Living Systems // J. Human Thermodynamics (JHT). December, 2005. Vol. 1, Issue 7. P. 68–81. (ISSN: 1559-386X).
11. Gladyshev G. P. The Principle of Substance Stability is Applicable to all Levels of Organization of Living Matter // Int. J. Mol. Sci. 2006. № 7. P. 98–110. (ISSN: 1422-0067 Online; ISSN: 1424-6783 CD-ROM; CODEN: IJMCFK).]
12. Gladyshev G. P. The thermodynamic theory of aging in action: medical nutrition recommendations for patients of any age. The 14th Annual International Conference on Anti-Aging Medicine, held at Stephens Convention Center, Rosemont, IL. American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), July 14–16. 2006. Anti-Aging Medical News, Summer, 2006. P. 85.
13. Gladyshev G. P. Leonhard Euler's methods and ideas live in the thermodynamic hierarchical theory of biological evolution // Int. J. Applied Mathematics and Statistics (IJAMAS). 2007. Vol. 11, № 7. P. 52–68. <http://www.ceser.res.in/ijamas/cont/2007/ams-n07-abs.html>.
14. Thims Libb. The papers in the field of human thermodynamics. Chicago: Institute of Human Thermodynamics, 2005. <http://www.humanthermodynamics.com/HT-history.html>, <http://www.humanthermodynamics.com/Evolution.html>.
15. Thims Libb. Human Chemistry. USA: LuLu, Inc., Volume One and Volume Two, 2007. <http://www.humanchemistry.net>.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 34–36

G. P. Gladyshev

MECHANISM OF INFLUENCE OF FOODSTUFF ON HEALTHY LONGEVITY

N. N. Semenov Institute of chemical physics, RAS, 4 Kosygina, Moscow 117977, Russia; e-mail: academy@endeav.org

The author models the human organism as complex chromatograph column, such that upon digestion of food-stuffs, in which some part of sustenance first reacts with hydrochloric acid and enzymes to break-down in the stomach. The nutritive particle molecules will then each migrate to different parts of the human molecular structure based on their relative thermodynamic stability and their relative chemical affinities for different intra-molecular attachment sites within the human molecule — the body. Hence, by way of correlating these theories and subsequent data to longevity statistics the author wish to assign gerontological values to food-stuffs based on enthalpy or heats (Gibbs function) of supramolecular interaction measurements. So, essentially, the author patented the idea that all items of food intake can be assigned an anti-aging value based on thermodynamic parameters.

Key words: thermodynamics, gerontology, aging, nutrition, digestion

В. М. Захарченко¹, Ю. П. Успенский², Д. А. Фрейдинова³, Т. В. Медведева⁴

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЛЮДЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ НИИЦ (МБЗ) ФГУ ГосНИИИ ВМ МО РФ, 195043 Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4; e-mail: zaharc@mail.ru;

² Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

³ Психофизиологическая лаборатория ОАО «Российские железные дороги», 196641 Санкт-Петербург, пос. Металлострой, промзона, д. 1; ⁴ Медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41/2

В статье рассмотрены вопросы пищевого поведения людей в пожилом возрасте. Обследование 54 жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 65 до 84 лет включало в себя анкетирование (биологические, социальные вопросы и вопросы пищевого содержания), оценку пищевого поведения и психологическое тестирование (методики оценки жалоб, интернальности, уровней тревожности, депрессии, астении, агрессии и качества жизни). Установлено, что симптомы нарушений пищевого поведения с распространенностью ограничительных и эмоциогенных тенденций встречаются у 14,8 % лиц пожилого возраста. Выявлены связи пищевого поведения с социальными факторами, пищевыми предпочтениями, применением диеты, степенью неудовлетворенности собственным весом, артериальным давлением и психологическими показателями.

Ключевые слова: пищевое поведение, расстройства пищевого поведения, пищевые предпочтения

Как известно, пищевое поведение — это компонент образа жизни и действий биологического существа, включающий в себя поиск, выбор, приготовление и поглощение пищи, а также все условия и ритуалы, сопровождающие эти процессы и их последствия для организма [6]. Сведения о распространенности расстройств пищевого поведения разнятся с учетом используемых подходов оценки, анализируемых выборок, методов и достоверности сведений, предоставляемых пациентами [5].

Нарушения пищевого поведения чаще встречаются у женщин [8], преимущественно в возрастной группе 13–20 лет. Примерно у 20 % девочек-подростков определяются те или иные нарушения пищевых предпочтений, что может привести к клинически выраженным расстройствам пищевого поведения [7]. У 60 % больных ожирением выявляются расстройства пищевого поведения [1], в основе которых лежит пищевая зависимость — социально приемлемый вид аддиктивного поведения, не опасного для окружающих [4]. Литературные данные, свидетельствующие о распространенности расстройств пищевого поведения среди взрослого и, особенно, пожилого населения России и стран СНГ, крайне скудны.

Материалы и методы

В 2006 г. нами были обследованы 54 человека в возрасте от 65 до 84 лет (средний возраст 70,1 ± 1,2 года), проживающих на территории Василеостровского района Санкт-Петербурга; соотношение числа мужчин и женщин составляло 51:3. В работе использовалась оригинальная анкета, включавшая в себя биологические, социальные пункты, а также вопросы пищевого содержания. Психологическое тестирование проводили с использованием таких методик, как Опросник пищевого поведения EAT-26, Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ), Гиссенский перечень жалоб (GBV), Уровень субъективного контроля (УСК), Опросник Спилбергера–Ханина, Шкала депрессии Цунга, Шкала астении (ШАС), Опросник Баса–Дарки для выявления агрессии. Качество жизни оценивали по Опроснику SF-36 [2]. 1-ю группу наблюдения составили 48 человек без признаков нарушенного пищевого поведения, во 2-ю вошли 8 респондентов, у которых выявлялись те или иные симптомы расстройств пищевого поведения, определяемые по Опроснику EAT-26. Образовавшиеся группы были сопоставимы по полу и возрасту. Обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ статистического анализа Microsoft Excel 2003, Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе обследованных людей (85,2 %) число EAT было меньше 20, в то время как во 2-й группе (14,8 %) выявлялись те или иные симптомы расстройств пищевого поведения. Были получены достоверные отличия по всем шкалам Опросника EAT-26, в то же время по Голландскому опроснику пищевого поведения DEBQ в указанных группах наблюдались значимые отличия в ограничительном (ОПП) и эмоциогенном пищевом поведении (ЭмПП), а экстернальное пищевое поведение (ЭксПП) практически не отличалось (табл. 1).

Анкетирование выявило, что более низкие социальные показатели были в группе с нарушением пищевого поведения, по сравнению с пациентами без такового. Так, во 2-й группе были достоверно

меньшими ежемесячные траты на питание и доход семьи в расчете на одного человека. Среди людей с нарушениями пищевого поведения было значительно больше проживающих в худших жилищных условиях, меньше замужних (женатых). В то же время оказалось, что в течение жизни достоверно чаще в 1-й группе выявлялись индивидуумы, работа которых была связана с негативным влиянием шума на организм (табл. 2).

Пищевые предпочтения в обследованных выборках отличались. В группе респондентов без нарушений пищевого поведения было существенно большее количество людей, предпочитавших молочную пищу, кондитерские и мучные изделия. Вместе с тем, люди с нарушениями пищевого поведения чаще предпочитали растительную пищу и морские продукты. Достоверные отличия были выявлены по количеству лиц, использующих диету или нетрадиционную систему питания. Значительно больше таковых оказалось в группе с симптомами нарушения пищевого поведения, причем диета или нетрадиционная система питания применялись не по рекомендации врача, а самостоятельно. Ни один человек из 2-й группы не думал о еде во время приема пищи, мысли людей были связаны с какими-то другими занятиями (просмотр телевизора, чтение книги, разговор, прослушивание музыки и др.).

В группах респондентов не было выявлено отличий по индексу массы тела, однако полученные числовые значения в обеих группах (по классификации ВОЗ, 1997 [3]) относились к избыточной массе тела (предожирению). Степень неудовлетворенности собственной массой тела (разность между реальной и идеальной массой тела) была значительно выше у людей во 2-й группе, по сравнению с 1-й. Выявлены достоверные отличия по диастолическому и пульсовому артериальному давлению.

Результаты психологического тестирования показали, что у пациентов с нарушениями пищевого поведения был значительно выше показатель шкалы «желудочные жалобы» по Опроснику GVB. Среднее значение реактивной тревожности также было больше у людей 2-й группы, по сравнению с людьми 1-й группы. Выявлены отличия по вербальной агрессии, чувству вины и индексу агрессивности, которые были значительно ниже у лиц во 2-й группе. Среди показателей интернальности по методике УСК достоверные отличия отмечались по шкале в отношении здоровья, значения которой были выше в группе с нарушением пищевого поведения.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверно значимые связи ($p < 0,05$) числа EAT у людей пожилого возраста с весом, который люди считают для себя идеальным ($R = -0,38$), с применением диеты ($R = 0,69$) или нетрадиционной системы питания ($R = 0,38$), массой тела ($R = 0,31$), ограничительным ($R = 0,46$) и эмоциогенным ($R = 0,36$) пищевым поведением по Опроснику DEBQ, «желудочными» жалобами ($R = 0,41$) по опроснику GVB, чувством вины ($R = -0,44$) по Опроснику агрессии Баса–Дарки, интернальностью в отношении здоровья ($R = 0,79$); R — коэффициент корреляции.

Как известно, Опросник пищевого поведения EAT-26 (тест отношения к еде) является широко используемым стандартизированным критерием симптомов расстройств пищевого поведения, используется с 1998 г. Американской национальной программой профилактики расстройств пищевого поведения, однако не предназначен для постановки диагноза нарушения питания. Исследования подростков или молодых взрослых женщин ука-

Таблица 1

Данные о пищевом поведении в обследованных группах

Шкалы опросников	1-я группа EAT<20, n=46	2-я группа EAT>20, n=8
Опросник пищевого поведения EAT-26		
Общее число EAT	5,8±0,6	28,9±3,1*
Диета	2,0±0,4	17,4±1,6*
Булимия	2,7±0,2	5,8±1,0*
Оральный контроль	1,2±0,3	5,8±1,5*
Голландский опросник пищевого поведения DEBQ		
ОПП	1,9±0,1	2,7±0,4*
ЭмПП	1,6±0,1	2,3±0,5*
ЭксПП	2,7±0,1	2,8±0,2

* Отличия достоверны ($p < 0,05$)

Данные анкетирования людей пожилого возраста в обследованных группах

Показатели	1-я группа	2-я группа
	EAT<20, n=46	EAT>20, n=8
Оригинальная анкета (биосоциальные показатели)		
Ежемесячный доход на 1 чел., руб.	4775,5±314,5	3787,5±373,9*
Траты на питание в месяц на 1 чел., руб.	3234,0±255,8	2357,1±260,8*
Жилищные условия, квартира/комната	39/7	5/3*
Семейное положение: женат, замужем / не женат, не замужем, разведен или вдовец, вдова	19/27	1/7*
Негативные шумовые влияния в течение жизни, да/нет	8/38	4/4*
Пищевые предпочтения		
Растительная пища, да/нет	37/9	4/4*
Молочная пища, да/нет	23/23	2/6*
Кондитерские изделия, да/нет	22/24	1/7*
Мучные изделия, да/нет	24/22	2/6*
Морские продукты, да/нет	16/30	5/3*
Вопросы пищевого содержания		
Используют диету, да/нет	5/41	7/1*
Используют нетрадиционную систему питания, да/нет	0/46	2/6*
Во время еды думают о еде, да/нет	17/29	0/8*
Объективные показатели		
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±0,6	26,8±3,2
Степень неудовлетворенности собственным весом, кг	6,9±1,1	15,7±8,4*
АД диаст., мм рт. ст.	84,9±2,3	90,0±1,1*
АД пульс., мм рт. ст.	63,3±3,2	53,8±5,5*
Показатели психологического тестирования		
Шкала «желудочные жалобы» по GBV	4,3±0,7	8,9±2,2*
Реактивная тревожность	49,9±1,6	54,0±5,6
Вербальная агрессия	7,1±0,4	4,0±0,7*
Чувство вины	7,0±0,3	4,2±1,0*
Индекс агрессивности	15,2±0,7	11,0±1,8*
Интернальность в отношении здоровья	3,2±0,2	6,4±1,0*

* Отличия достоверны ($p < 0,05$)

зывают, что приблизительно 15 % результатов по числу EAT равно или выше 20. Из тех, кто набирает выше 20 баллов, $\frac{1}{3}$ в последующем имеет клинически существенные пищевые проблемы или озабоченность весом.

В нашем исследовании выявлено 14,8 % людей пожилого возраста с симптомами нарушения пищевого поведения по Опроснику EAT-26. Основными составляющими пищевого поведения, определявшими его нарушения, были ограничительное и эмоциогенное, что, вероятно, связано с выраженным влиянием эмоциональных факторов на поведение людей в целом и различными ограничениями, которые обследованным пришлось пережить.

Влияние социальных факторов на пищевое поведение подтверждено рядом работ в литературе, в то же время нам не встретилось публикаций, посвященных пищевым предпочтениям людей с нарушениями пищевого поведения. Выявленные отличия в предпочтениях людей пожилого возраста, вероятнее всего, нашли отражение в диетических ограничениях, используемых ими для поддержания веса. Так, наиболее часто в качестве диеты используются растительная пища и морепродукты. Бесконтрольный переход на несвойственный рацион и беспокойство людей по поводу собственного веса способствуют появлению нарушений пищевого поведения, что подтверждается данными по индексу массы тела обследованных.

Для людей с нарушениями пищевого поведения свойственно наличие различных жалоб, в первую очередь так называемых «желудочных». Изменения в эмоциональной сфере людей с нарушениями пищевого поведения также подтверждены рядом исследований.

Выводы

Среди обследованных лиц пожилого возраста 14,8 % были с симптомами нарушения пищевого поведения.

Оценка пищевого поведения позволяет говорить о распространенности ограничительных и эмоциональных тенденций.

Нарушение пищевого поведения у лиц пожилого возраста связано с социальными факторами, пищевыми предпочтениями, применением диеты, степенью неудовлетворенности собственным весом, артериальным давлением и психологическими показателями.

Необходимо учитывать пищевое поведение людей пожилого возраста практическим врачам с

целью своевременного выявления нарушений и их коррекции.

Литература

1. Вознесенская Т. Г., Сафонова В. А., Платонова Н. М. Нарушение пищевого поведения и коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции // Журн. невропатол. и психиатр. 2000. № 12. С. 49–52.
2. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский Дом «Нева»; Изд-во «Олма-Пресс», 2002.
3. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: МИА, 2004.
4. Ротов А. В., Гаврилов М. А., Бобровский А. В., Гудков С. В. Агрессия как форма адаптивной психологической защиты у женщин с избыточной массой тела // Сиб. вестн. психиатр. и наркол. 1999. № 1. С. 81–83.
5. Скугаревский О. А. Нарушения пищевого поведения: клиничко-биологический подход // Белорус. мед. журн. 2002. № 1. С. 23–27.
6. Каченко Е. И., Успенский Ю. П., Соловьева С. Л. и др. Методология изучения пищевого поведения с позиций холистической теории питания // Клини. питание. 2006. № 3. С. 58–61.
7. Maloney M. J., McGuire J., Daniels S. R., Specker B. Dieting behavior and eating attitudes in children // Pediatrics. 1989. Vol. 84. P. 482–489.
8. Patton G. C., Selzer R., Coffey C. et al. Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years // BMJ. 1999. Vol. 318. P. 765–768.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 37–40

V. M. Zakharchenko¹, Yu. P. Uspenskiy², D. A. Freidinova³, T. V. Medvedeva⁴

EATING ATTITUDE OF PEOPLE IN ADVANCED AGE

¹ NIIC (MBZ) FGU GosNIIC MM MD RF, 4 Lesoparkovaya ul., St.Petersburg 195043; e-mail: zaharc@mail.ru; ² I. I. Mechnikov state medical academy, 47 Piskarevskiy pr., St.Petersburg 195067; ³ Psychophysiological laboratory of JSC Russian Railways, promzona 1, Metallostroy, St.Petersburg 196641; ⁴ Medical academy of postgraduate studies, 41/2 Kirohnaya ul., St.Petersburg, 191015

In the article the questions of eating attitudes of people in advanced age are considered. Inspection of 54 people of St.Petersburg in the age from 65 to 84 included questioning (biological, social and questions of eating contents), estimation of eating attitude (the eating attitude test EAT-26, the Dutch eating behaviour questionnaire) and psychological testing (techniques of an estimation of complaints, attitudes, levels of anxiousness, depression, asthenia, aggression and quality of life). Symptoms of eating disorders with restrictive and emotional tendencies were registered in 14,8 % of people of advanced age. Communications of eating attitude with social factors, eating preferences, application of a diet, a degree of a dissatisfaction of body weight, arterial blood pressure and psychological parameters have been revealed.

Key words: eating attitude, eating disorders, eating preferences

A.J. Sasco, M.S. Nikulin

FLEXIBLE REGRESSION MODELS FOR DYNAMIC PREDICTION OF SURVIVAL IN ELDERLY IN PRESENCE OF CANCER OR OTHER CHRONIC DISEASES

Epidemiology for Cancer Prevention, INSERM U593, IFR-99, Victor Segalen Bordeaux 2 University, Bordeaux France IMB, Victor Segalen Bordeaux 2 University, Bordeaux, France; nikou@sm.u-bordeaux2.fr

We consider degradation and failure time models with multiple failure modes adapted for the statistical analysis of survival in the elderly in presence of chronic diseases such as cancer, but also other conditions like dementia, Alzheimer, diabetes, etc.. . These models can be applied in gerontology, general medicine, biology and demography for the analysis of longevity and survival of highly complex biological systems as any human is.

Keywords: aging, degradation, chronic disease, cancer, dementia, complex disease, failure time, gerontology, longevity, path model, survival, traumatic failure.

1. Introduction

Cancer is a chronic disease which evolved over time and across species. It covers many specific pathologies, whose risk factors, natural history and prognosis are widely different. It is multifactorial and more than one physiopathological mechanisms are at work in the occurrence of disease and evolution towards death. Cells and their genetic material are involved but also is the tissue architecture [39]. Often currently used mathematical and statistical models cannot capture the complexity of the disease, especially when changes are constant in everyday life and make highly inaccurate and oversimplistic assumptions which undoubtedly will lead to erroneous conclusions. This will be responsible for wrong scientific representation of cancer, and consequently may have deleterious medical consequences in terms of inadequate treatment for patients as well as inappropriate public policy decision. To avoid this it is reasonable to consider statistical models which permit to explore the mechanisms of change through case studies, to analyse global trends and to do dynamic prediction by landmarking in events history analysis of disease [40]. Reliability theory gives a general approach for construction of efficient statistical models to study the influence of processes of ageing and degradation on the evolution of diseases [28]. Often the ageing and degradation processes occur in practice as a result of combination of intrinsic and extrinsic factors in terms of time-dependent covariates used to describe the lifetime disease history. The accelerated

or flexible failure time models in dynamic environments are well adapted to study the considered problems.

2. Cancer, a complex disease

Looking at cancer from an evolutionary perspective, either at cell or tissue or organism level is becoming a fashionable topic [15, 23, 26, 30, 41]. Whereas almost everyone tends to accept the cell level evolution theory whereby mutated cells tend to gain some evolutionary advantage, leading to the establishment of cancerous clones, things are more complex at higher levels of organization. Similarly the issue of control rather than induction of phenomena should be given more weight. All living beings today are exposed to so many mutagens in our environment that it would be unconceivable that we do not each have within our bodies some mutated cells. Yet, in our western world "only" 1 man out of 2 and 1 woman out of 3 will develop clinical cancer. This clearly indicates that mechanisms are at work to prevent clones of mutated cells to expand [38]. How did these mechanisms of control evolve over time is not known. Further in the natural history of disease, the issue of the occurrence of metastasis is particularly relevant as it corresponds to the migration of clonal cells outside the organ or tissue of origin. The question of the migration outside the body in which clones originate is much more controversial. Whereas for viro-associated cancers, transmissibility of agents is logical, the question of transmissibility of cancer through cells or cell fragments remains unsolved [34]. By contrast the fact that cell lines can be immortalized easily in the laboratory is well acknowledged. Similarly, looking at the issue of selection along the evolutionary pathway, some have argued that cancer can be viewed as a failure of adaptation [23]. Yet it can be argued that the closer to modern time we are in the evolution of species, i.e. the more complex an organism is, the higher the cancer rate. In other words, cancer is most frequent in humans and among humans in the ones living in the most industrialized countries. Among

animals, cancer is much less frequent than in humans but the species getting most of it are the ones closest to humans, i.e. pets such as dogs and to a lesser extent cats. Other mammals also get cancer, such as horses and lower mammals such as rats, mice and the like [1, 5]. Within species, breed differences are seen. The relation between cancer risk and size is not as has been argued by some a simple linear one, with bigger dogs having higher rates [23] but rather a U-shape with both small and big dogs having more cancer than intermediate size ones. Of greater relevance is the influence of being pure rather than mixed bred, with pure bred dogs having higher rates of disease [32]. Therefore the issue of size, i.e. often considered as a proxy of number of cells and in particular number of cells at risk of cancer, is not a simple one. Comparing the risk of brain cancer between chimpanzee and humans could be done correcting for brain size but would that adjustment eliminate the difference in risk? Similarly does the size difference explain the lower risk of cancer in women as compared to men? This seems unlikely although the difference is seen for all common organs (with the exception of thyroid) and is paramount for breast cancer. More generally women and females in other species have lower rates of almost all diseases (except auto-immune diseases) than men and males and they also have a greater longevity. Has the evolution been more successful for them? Are they the strong sex? As the size of humans is rather important, it can be speculated that humans went through selection pressures selecting for individuals whose cancer rate does not increase proportionally to the increase in cell numbers (Riboli-Sasco personal communication (2007)). Another question is related to the observations on the age-related increase in cancer morbidity directly connected with degradation (or/and ageing, wear) processes which in turn increase the cancer incidence. Here we have another important problem to solve: to establish the link between the intent to find an objective measure for a process of degradation and its ever present subjective interpretation.

Finally, it is paradoxical to state that the rate of cancer increases with heavier selection. If pure logic is applied, it would mean cancer is selected for or that anticancer mechanisms are lost through genetic shift (Riboli-Sasco personal communication, 2007).

3. A multifactorial disease

One could easily argue that any disease is multifactorial at least in complex beings. In all cases, there will be a role of the genetic background (we all have different susceptibility to harmful agents), the

causal agent(s) and other endogenous or exogenous factors modifying (either by synergy or antagonism) the action of the cause. For cancer, the difficulties are compounded by the fact that the relative importance of these three categories of elements vary over age of the host and also over secular period (at least for the last two). Moreover the number of potential causes is almost always greater than

1. The situation is simplest for cancers caused by viruses where the virus is necessary to get the cancer and may well be sufficient. Such is the case for Human Papilloma Virus (HPV) and cancer of the uterine cervix. Other examples often including cofactors correspond to Hepatitis B or C Virus (HBV, HCV) and liver cancer, where the contamination of the food supply with the aflatoxins also plays a role. Other virus related cancers are more complex, such as the ones linked to Human Immunodeficiency Virus (HIV) or to the Epstein-Barr Virus (EBV). When searching for causes other than biological agents, the situation is more problematic [33]. Causes may be many, but never will be neither sufficient nor necessary. This is the case for very strong risk factors such as smoking and lung cancer, where a person who smokes is more than 20 times more likely to develop lung cancer than a non smoker [36] but is also true for the influence of low levels carcinogens in our environment which are responsible due to the widespread exposure for a substantial number of cases of cancer among subjects not even aware of their potential risk. The occurrence of a cancer will therefore result from the cumulative effect of many low dose contaminants such as pesticides for breast cancer, [17] to which a person has been exposed over a life time, and in particular at specific windows of opportunity, such as fetal life, prepuberty or perimenopause for hormonal compounds [13, 35]. As a consequence of the difficulty of the questions currently being asked on the etiology of cancer and in particular on the part attributable to environmental factors, there is an absolute need for an epidemiology which will be able to go beyond the use of questionnaires in order to be able to reconstruct the exposures having occurred in the past and to validate them through a biological signature. This will provide much stronger weight of the evidence.

4. Models for dynamic prediction in event history analysis

We have seen above how complex cancer is, along the time dimension (age and secular period) but also at any point in time due to the multiplicity of intervening

factors and the fact that the progression is non linear and variable from one cancer to the next, dependent of the disease itself but also on what is being done to modify its course. Most models used to describe the natural history of cancer, to evaluate risk factors or treatment efficacy make grossly oversimplistic assumptions. If we want to progress further in statistical analysis of complex events, as this is absolutely needed and urgent, we need to use more flexible models which allow a more profound understanding of the disease. In particular, we have to apply more actively the so-called landmarking approach in semiparametric analysis of degradation and multiple failure mode data in dynamic environment, see [9–12, 24, 37, 40].

In gerontology, general medicine and demography the prediction of the longevity (survival) of patients in the elderly after the diagnosis on their global health status depends first on her/his age, weight, sex, ... but also on the presence of chronic diseases, such as cancer, Alzheimer, diabetes, renal and cardiac insufficiency, see [2, 3, 6, 7, 14, 27]. We suppose that in the case of presence of one or more chronic diseases (cancer and dementia, for example) their evolutions can be described in terms of the so-called accelerated life and degradation models. The theory of degradation models is well developed today (see for example [8, 18, 22, 25, 29, 42, 43]). Traditionally in survival analysis, gerontology, demography, insurance, etc... the failure time data are used for estimation of longevity of patients or the probability of patient's survival after treatment for a disease, be it by surgery or other treatments such as chemotherapy, radiotherapy or other modalities.

The state of health and other factors such as comorbidities may also influence the resulting value of degradation. In standard situations, other information should be used in addition to censored failure time data. One way of obtaining more accurate survival information is to use complementary sources from clinical data about aging and degradation of patients, resulting from chronic disease. We note here that any chronic disease, i.e. age-associated pathologies, including cancer, can be considered as an accelerated factor of senescence. On the other hand, it is known in carcinogenesis (see [4, 5]) that the incidence of cancer increases with age, [6]. From this point of view the degradation data are really a rich source of survival information and often offer many advantages over simple failure time data. We note that degradation is a natural response of the organism for some diseases, and it is also natural that with degradation data it is possible to make useful inference on survival, even with no failure. It is evident that it may be difficult or

costly to collect degradation measures in clinical trials or observational studies. But sometimes it is possible to apply the experts' estimation of the level of degradation, using, for example, the Karnofsky index [6], the Katz ADL scale [20], the Lawton scale [21], the Rosow and Breslow [31] and other scales [27], for classifications of the consequences of diseases. It may theoretically be possible to construct degradation models in which degradation is measured without errors, but often the degradation data are obtained with measurement errors. In survival analysis and reliability there are well developed techniques for construction of a covariate process with some properties, depending on the disease in consideration. This process describes the real process of degradation, aging or the usage history up to any time indicates the level of fatigue, degradation and deterioration of a patient, and may influence the rate of degradation, risk of failure (death), etc... Statistical modelling of observed degradation process can help to describe different medical, physiological, biological, chemical and physical degradation processes of aging. Information about actual degradation processes help us to construct degradation models, which permit us to predict the cumulative damage produced by the interaction of aging and carcinogenesis. In any degradation model the survival (longevity) of a patient is characterized by this degradation process and by the random moments of its potential failures which may be of various modes, depending on the co-morbidity factors, in particular in the elderly. These failures can be related with disease defects, caused by genetic, physiological damages or by fatigue and aging of patient.

It is evident that the intensities of the traumatic failures of different modes depend on degradation. As a rule these intensities are increasing functions of degradation values. In this paper we consider the models, where other factors do not affect the traumatic failures intensities.

The first statistical problem considered in this paper is statistical estimation of the effect of degradation (wear, aging) on the intensity of traumatic failures. The solution of this problem gives the basis for statistical estimation of various survival characteristics and for prediction of residual lifetime of any patient given degradation value at a given moment.

5. Modelling the degradation-threshold process

In survival analysis it is supposed that the lifetime of a patient is determined by its degradation process $Z(t)$,

$t \geq 0$, and by the q potential traumatic failure times T^1, \dots, T^q corresponding to q competing traumatic modes. Here T^k is the failure time corresponding to the k th traumatic failure mode, $q \geq 1$. For example, $Z(t)$ may be the size of a tumor, the blood pressure at time t, \dots . Usually $q=1$, sometimes several failures modes are observed, for example, heart attack or insult.

According to the principal idea of degradation models we call a failure of a patient natural, soft or non-traumatic if the degradation process $Z(\cdot)$ reaches a critical level z_0 , called also a critical threshold. So a soft failure caused by degradation occurs when $Z(\cdot)$ reaches the value z_0 . Denote by T^0 the moment of non-traumatic failure, i.e. at the moment T^0 the degradation attains the critical threshold z_0 . The moment T^0 of soft failure is also the moment of the end of study or treatment of patient; it is defined by relation:

$$T^0 = \sup\{t : Z(t) < z_0\} = \inf\{t : Z(t) \geq z_0\}. \quad (1)$$

Other failures are called traumatic failures. Now we are able to define the moment of the patient's failure by formula: $\tau = \min(T^0, T^1, \dots, T^q) = \min(T^0, T)$, where

$$T = \min(T^1, \dots, T^q). \quad (2)$$

The statistic $T = \min(T^1, \dots, T^q)$ denotes the moment of a traumatic failure of a patient. From (2) one can see that any model based on the statistic τ is the competing risk model.

To model the degradation-failure time process, we suppose that the degradation process is modelled by the general path model of Meeker and Escobar [25]:

$$Z(t) = g(t, A), A \in AC R^r, t > 0, \quad (3)$$

where $A = (A_1, \dots, A_r)$ is a random vector of all possible values of A with the unknown distribution function π , and g is continuously differentiable increasing in t function. For example, $g(t, a) = t/a$ (linear degradation, $r = 1$) or $g(t, a) = (t/a_1)^{a_2}$ (convex or concave degradation, $r = 2$). We also suppose that, for each $t > 0$, the degradation path

$$g(s, a), 0 \leq s \leq t, \quad (4)$$

determines in the unique way the value a of the random vector A . We note here that in many case we may use different experts' estimators of the level of degradation, using for this, for example, the Karnofsky Index.

Denote h the function inverse to g with respect to the first argument. In this case the moment of soft failure is defined by the formula

$$T^0 = h(z_0, A). \quad (5)$$

The cumulative distribution function of the observed degradation at the moment t is

$$F_0(z | t) = \mathbf{P}\{g(t, A) \leq z\} = \int_{a: g(t, a) \leq z} d\pi(a), \quad (6)$$

the mean degradation attained at the moment t is

$$m_0(t) = \mathbf{E}g(t, A) = \int_A g(t, a) d\pi(a), \quad (7)$$

where A is the set of values of the random vector A .

6. Modelling the risk of death under degradation with multiple failure modes

We want to construct the so-called joint degradation model, based on the observed realization of degradation processes, describing the longitudinal data, and the moments of traumatic failures. To realize this we need at first to model the risk of death under degradation. For this we suppose that the random variables T^k ($k=1, \dots, q$) are conditionally independent (given $A=a$) and have the intensities depending only on the degradation level. It means that for any $k = 1, \dots, q$, the conditional survival function $S_k(t|a)$ of T^k given the degradation $g(s, A)$, $0 \leq s \leq t$, has the form

$$S_k(t|a) = \mathbf{P}\{T^k > t | A = a\} = \exp\left\{-\int_0^t \lambda_k(g(s, a)) ds\right\}, \quad (1)$$

where the λ_k are some positive (unknown) functions. Note that the function $\lambda_k(\cdot)$ is defined on a set of degradation values, not on the time scale. This model states that the value of the hazard rate $\lambda_{T^k}(t|A)$ at the moment t given the degradation $g(s, A)$, $0 \leq s \leq t$, has the form

$$\lambda_{T^k}(t|A) = \lambda_k(g(t, A)),$$

i.e. it is a function of degradation at the moment t . Thus if the degradation would be constant all the time, i.e. $\lambda_k(t, A) \equiv \text{const}$, then the time-to-death T^k would be an exponentially distributed random variable. If the intensity $\lambda_k(\cdot)$ is an increasing function and the degradation increases then the hazard rate $\lambda_{T^k}(\cdot)$ is also increasing and the survival function is not exponential. More general model may be considered supposing, for example, that

$$\lambda_{T^k}(t|A) = t^m \lambda_k(g(t, A)), \quad m > 0.$$

In such a case even if the degradation would not take place, the hazard rate would have the form

$$\lambda_{T^k}(t|A) = bt^m, \quad b > 0.$$

If we set

$$\Lambda_k(z) = \int_0^z \lambda_k(y) dy, \quad (2)$$

then (1) can be rewritten in the following form

$$S_k(t|a) = \mathbf{P}\{T^k > t | A = a\} =$$

$$= \exp\left\{-\int_0^{g(t,a)} h'(z, a) d\Lambda_k(z)\right\}. \quad (3)$$

This model has remote relations with frailty models, interpreting A as the frailty variable [43]. The difference from the classical frailty models is that observing the degradation process it is possible to estimate the distribution of the frailty variable. Equality (1) implies that

$$\mathbf{P}\{t < T^{(k)} \leq t + \Delta \mid T^{(k)} > t, Z(t) = z\} = \lambda_k(z)\Delta + o(\Delta), \text{ as } \Delta \rightarrow 0. \quad (4)$$

So the intensity $\lambda_k(z)$ is proportional to the conditional probability to have a traumatic failure of the k th mode in a small time interval given that at the beginning of this interval the patient is alive and its degradation level is z .

The joint degradation models form the class of models with competing risk, since for any patient there were two competing causes of failure: degradation reaching a threshold (soft failure), and occurrence of a hard or traumatic failure. These models are also called degradation-threshold-shock models. Here we consider the degradation-threshold-shock model [8, 25]. Recall that the lifetime τ of a patient is defined by (5.2), where T^0 is given in (5.1). Now we are able to construct the joint degradation models with multiple failure modes, based on statistics $\tau = \min(T^0, T)$ [10]. According to this model, the conditional survival function of T given the degradation process has the form:

$$S_T(t|A) = \mathbf{P}\{T > t \mid Z(s), 0 \leq s \leq t\} = \prod_{k=1}^q \mathbf{P}\{T^k > t \mid Z(s), 0 \leq s \leq t\}. \quad (5)$$

Using (1), (2) and (3) the model (5) can be written in the following way:

$$S_T(t|A) = \prod_{k=1}^q \exp\left\{-\int_0^t \lambda_k(g(s, a)) ds\right\} = \exp\left\{-\int_0^t \lambda(g(s, a)) ds\right\}, \quad (6)$$

where $\lambda(z) = \sum_{k=1}^q \lambda_k(z)$. Set

$$\Lambda(z) = \sum_{k=1}^q \Lambda_k(z) \text{ and } H(z, a) = \int_0^z h'(y, a) d\Lambda(y). \quad (7)$$

Then the survival function and the mean of the statistics τ are

$$S_\tau(t) = \mathbf{P}\{\tau > t\} = \int_A \mathbf{P}\{\min(T^0, T^1, \dots, T^q) > t \mid A = a\} d\pi(a) =$$

$$= \int \prod_{g(t,a) < z_0^{k=1}}^q \mathbf{P}\{T^k > t \mid A = a\} d\pi(a) = \int_{g(t,a) < z_0} e^{-H(g(t,a), a)} d\pi(a) \quad (8)$$

and

$$e_\tau = \int_0^\infty S_\tau(s) ds, \quad (9)$$

respectively.

Example 1.

Let suppose that the degradation process $Z(\cdot)$ is modelled by the simplest linear path model [25], according to which

$$Z(t) = g(t, A) = t/A, t \geq 0, A \in A = (0, \infty), \quad (10)$$

where A is a univariate ($r = 1$) positive random variable, the unknown distribution function of which is $\pi(\cdot)$. It was supposed that a patient fails because of the natural cause (degradation reaches the threshold level z_0) or because of traumatic events of one of q possible modes. From (5.5) it follows that in the now considered case the time of soft failure is given by formula

$$T^0 = Az_0. \quad (11)$$

From (11), (5.6) and (5.7) it follows that

$$S_0(t) = \mathbf{P}\{T^0 > t\} = \pi(t/z_0), t > 0, \quad (12)$$

and

$$e^0 = \mathbf{E}T^0 = z_0 \int_0^\infty a \pi(a). \quad (13)$$

In our model the random variable T^1, \dots, T^q are conditionally independent (given $A = a$), hence for any $k, 1 \leq k \leq q$, according (6.3) we have

$$S_k(t|a) = \mathbf{P}\{T^k > t \mid A = a\} = \exp\left\{-\int_0^t \lambda_k(s/a) ds\right\} = e^{-a\Lambda_k(t/a)}, \quad (14)$$

where the cumulative intensity function $\Lambda_k(\cdot)$ is given by (6.2). From (14) it follows that the conditional density function of T^k given $A = a$ is

$$f_k(t|a) = \lambda_k(t/a) e^{-a\Lambda_k(t/a)}. \quad (15)$$

Using the formulas (8) and (9) we find that

$$S_\tau(t) = \mathbf{P}\{T^k > t\} = \int_{y/z_0}^\infty e^{-a\Lambda(t/a)} d\pi(a) \quad (16)$$

and

$$e_\tau = \int_0^\infty S_\tau(s) ds = \int_0^\infty a d\pi(a) \int_0^{z_0} e^{-a\Lambda(z)} dz.$$

7. Main survival and degradation characteristics of a patient

Denote by V the indicator of the failure mode:

$$V = \begin{cases} 0 & \text{if } \tau = T^{(0)}; \\ 1 & \text{if } \tau = T^{(1)} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ q & \text{if } \tau = T^{(q)}. \end{cases}$$

Suppose that n patients are under medical observations, and the failure times τ_i , the indicators of the failure modes V_i , and the paths of degradation processes

$$g(t, A_i), t \leq \tau_i,$$

are observed; here $A_i = (A_{i1}, \dots, A_{iq})$. Note that any path of the stochastic process $g(t, A_i)$ is defined by the values of these paths at any r points. We suppose that the degradation values are measured with negligible errors. Thus, the data are:

$$(\tau_1, \{g(t, A_1), t \leq \tau_1, V_1\}, \dots, (\tau_n, \{g(t, A_n), t \leq \tau_n, V_n\}.$$

These data can be used to estimate some important survival characteristics of a patient. These important characteristics are:

1. The probabilities

$$P^{(k)}(t) = \mathbf{P}\{\tau \leq t, V = k\}, k = 1, \dots, q,$$

of a failure of the k th mode in the interval $[0; t]$, and their limit values $P^{(k)} = P^{(k)}(\infty)$.

2. The probability of a traumatic failure in the interval $[0, t]$

$$P^{(tr)}(t) = \mathbf{P}\{\tau \leq t, V \neq 0\}$$

and its limit value $P^{(tr)} = P^{(tr)}(\infty)$.

3. The probability $P^{(0)}(t)$ of the natural (soft) failure in the interval $[0, t]$, in particular, the probability

$$P^{(0)} = P^{(0)}(\infty).$$

The probabilities $P^{(tr)}(t)$ and $P^{(0)}(t)$ are obtained by summing with respect to k the probabilities $P^{(k)}(t)$ and $P^{(0)}(t)$ respectively. For the estimation of all these survival characteristics of patients see in [11].

8. Residual survival characteristics

Suppose that the degradation curve of a given patient was observed until the moment t . Then the value a of the random vector A is known. The following

(conditional) characteristics are interesting to estimate: the probability $Q(t, t + \Delta)$ to fail in the interval $(t; t + \Delta]$, the probability $Q^{(k)}(\Delta)$ of a failure of the k th mode and the probability $Q^{(tr)}(\Delta)$ of a traumatic failure in the same interval, and the mean residual lifetime ε of the patient.

Finally, the mean residual lifetime of a patient equals

$$\varepsilon = e(t, z) = \mathbf{E}\{\tau - t \mid \tau > t, g(t, A) = z\} =$$

$$= \int_0^\infty \Delta dQ(\Delta).$$

All these survival characteristics may be estimated.

At the end of this section we note that the considered approach gives the possibility to predict the probability of survival of patients in the situation when one or several modes of traumatic failures are absent (for example, if causes of such failures are eliminated). Such situations are called ideal, and the corresponding survival characteristic are also called ideal. It is evident that the survival function $S^0(t)$ and the mean e^0 of T^0 are ideal characteristics, since they correspond to the situation when only natural failure is possible.

Let $D, D \subseteq \{1, 2, \dots, q\}$ be a subset (possibly empty) of a set $\{1, 2, \dots, q\}$. Considered here approach gives the possibility to study the ideal case when only traumatic failures of the modes $k \in D$ and natural traumatic failures can occur, see [10].

9. Renewal-failure degradation model

Some degradation processes are not non-reversible and the degradation processes may be renewed. For example, the degradation of pancreas and thyroid can be defined by the quantities of secreted insulin and thyroid hormones, respectively. By injection of insulin the degradation process of pancreas is (indirectly) renewed. By injection of thyroxine (case of hyperthyroid) or carbimazole (case of hypothyroid) the degradation process of thyroid is (indirectly) renewed. If the value of hormone (for example, insulin) approaches a critical value, the risk of failure increases quickly. In this section we consider, following the paper [11], new relatively simple models when we observe joint linear degradation and failure time data with partial renewals and competing failure modes. Let $Z(t)$ be the value of the degradation process at the moment t . We assume that the health of a patient is restored after some medical procedures when its degradation attains some critical level z_0 . For example when the blood chemistry attains a critical level, and a new dialysis is

needed, we observe the renewal process: the sequence of successive dialysis times. For $j \geq 1$, let S_j denote the moment of the j th renewal (we assume $S_1=0$). Suppose that degradation is linear in the interval $(S_j; S_{j+1}]$ with random degradation rate. Denote by A_j the inverse to the degradation rate in this interval. We suppose that the random variables A_1, A_2, \dots are independent with the cumulative distribution functions π_1, π_2, \dots . We define the degradation process model by next relation:

$$Z(t) = (t - S_j) / A_j \text{ for } S_j < t \leq S_{j+1}, \quad (1)$$

where

$$S_{j+1} = \sum_{i=1}^j A_i z_0.$$

Denote by $T^{(k)}$ ($k = 1, \dots, q$) the failure time corresponding to the k th competing traumatic failure mode. We suppose that the random variables T^1, \dots, T^q are conditionally independent (given $Z(s), s > 0$). As before

$$T = \min(T^1, \dots, T^q)$$

denote the moment of a traumatic failure. In this case we may consider the failure model given by formula:

$$S_T(t|Z(s), 0 \leq s \leq t) = \prod_{k=1}^q \mathbf{P}\{T^k > t|Z(s), 0 \leq s \leq t\} = \prod_{k=1}^q \exp\left\{-\int_0^t \lambda_k(Z(s)) ds\right\} = \exp\left\{-\int_0^t \lambda(g(s, a)) ds\right\}$$

where λ and λ_k are positive functions as before. Denote

$$m(t) = j, \text{ if } t \in (S_j; S_{j+1}] (j \geq 1), m = m(T). \quad (3)$$

The failure occurs in the interval $(S_m, S_{m+1}]$. As before we introduce the indicator V of the failure mode: $V = k \Leftrightarrow T = T^k$.

We are interested to estimate the probability

$$p_j(z) = \mathbf{P}(T \leq S_j + zA_j | T > S_j) \quad (4)$$

that a failure occurs before the level of degradation attains the level z ($0 \leq z \leq z_0$) given that a state of patient had been renewed ($j \geq 1$) times, and the probability

$$p_j^{(k)}(z) = \mathbf{P}(T \leq S_j + zA_j, V = k | T > S_j) \quad (5)$$

that a failure of the k th mode occurs before the level of degradation attains the level z given that a patient had been renewed $(j-1)$ times ($j = 1, 2, \dots$).

The data (for one patient) can be presented as the following vector-statistics of a random length:

$$(S_1, \dots, S_m, T, Z(T), V).$$

Using such kind of data we are able to estimate the probabilities (4) and (5). For more about the approach considered here one can see in [9, 11, 29].

Acknowledgment

Thank you to Livio Riboli Sasco for having simulated further thoughts along the lines of evolution and cancer.

References

1. Анисимов В. Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. № 2. С. 52–60.
2. Марчук Г. И., Анисимов В. Н., Романюха А. А., Яшин А. И. (ред.). Геронтология *in silico*. М.: Бином, 2007.
3. Никулин М. С. Вероятность и статистические модели долговечности в онкологии и гематологии // В кн.: Гематология + CD. М.: Детство-Пресс, 2007. С. 843–867.
4. Anisimov V. N. Premature Ageing Prevention: Limitations and Perspectives of Pharmacological Interventions // Curr. Drug Target. 2006. Vol. 7. P. 1485–1503.
5. Anisimov V. N., Ukraintseva S. V., Yashin A. I. Cancer in rodent: does it tell us about cancer in human? // Nature. 2005. № 7. P. 807–819.
6. Anisimov V. N. Aging and Multistage Carcinogenesis // In: Longevity, Aging and Degradation Models in Reliability, Public Health, Medicine and Biology. Vol. 2. St. Petersburg: State Polytechnical University, 2004. P. 15–29.
7. Arbeev K., Ukraintseva S., Arbeeveva L., Yashin A. Difference between Male and Female Cancer Incidence Rate: How Can it Be Explained? // In: Probability, Statistics and Modeling in Public Health. NY: Springer, 2006. P. 12–22.
8. Bagdonavicius V., Nikulin M. Accelerated Life Models. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2002.
9. Bagdonavicius V., Bikelis A., Kazakevicius V., Nikulin M. Non-parametric estimation in degradation-renewal-failure model // In: Probability, Statistics and Modeling in Public Health. NY: Springer, 2006. P. 37–52.
10. Bagdonavicius V., Haghghi F., Nikulin M. Statistical analysis of general degradation path model and failure time data with multiple failure modes // Communication in Statistics. Theory and Methods. 2005. Vol. 34. № 8. P. 1771–1792.
11. Bagdonavicius V., Bikelis A., Kasakevicius V., Nikulin M. Analyses of joint multiple failure mode and linear degradation data with renewals // JSPI. 2007. Vol. 137. № 7. P. 2191–2207.
12. Dabrowska D. Estimation in a class of semi-parametric transformation models // In: Second Eric L. Lehmann Symposium — Optimality. NY: Institute of Math. Statistics, Lecture Notes and Monograph Series, 2006. Vol. 49. P. 166–216.
13. Davis D. L., Axelrod D., Bailey L. et al. Rethinking breast cancer risks and the environment: the case for the precautionary principle // Environm. Hlth Persp. 1998. Vol. 106(9). P. 523–529.
14. Demyanov V. A Mathematical Model of the Growth and Aging // In: Longevity, Aging and Degradation Models in Reliability, Public Health, Medicine and Biology. Vol. 2. St. Petersburg: State Polytechnical University, 2004. P. 83–90.
15. Gatenby R. A. Commentary: Carcinogenesis as Darwinian evolution? Do the math! // Int J. Epidemiol. 2006. Vol. 35. P. 1165–1167.
16. Harlamov B. Inverse Gamma-Process as a Model of Wear // In: Longevity, Aging and Degradation Models in Reliability, Health, Medicine and Biology. Vol. 2. St. Petersburg: State Polytechnical University, 2004. P. 180–190.
17. Ibarluzea J. M., Fernandez M. F., Santa-Marina L. et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens // Cancer Causes Control. 2004. Vol. 15. P. 591–600.

18. Kahle W., Wendt H. Statistical Analysis of Some Parametric Degradation Models // In: Probability, Statistics and Modeling in Public Health. NY: Springer, 2006. P. 266–279.
19. Karnofsky D. A., Burchenal J. M. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer // In: Evaluation of Chemoterapeutic Agents. Columbia: Columbia Univ. Press, 1949. P.149.
20. Katz S., Downs T. D., Cash H. R., Grotz R. C. Progress in development of the index of ADL // The Gerontologist. 1970. Vol. 10. P. 20–30.
21. Lawton M. P., Brody E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living // The Gerontologist. 1969. Vol. 9. P. 179–186.
22. Lehmann A. Degradation-Threshold-Schock Models // In: Probability, Statistics and Modelling in Public Health. NY: Springer, 2006. P. 286–298.
23. Leroi A. M., Koufopanou V., Burt A. Cancer selection // Nature Rev Cancer. 2003. № 3. P. 226–231.
24. Martinussen T., Scheike T. Dynamic regression models for survival functions. NY: Springer, 2006.
25. Meeker W. Q., Escobar L. Statistical methods for reliability data. NY: J. Wiley, 1998.
26. Nunney L. Lineage selection and the evolution of multistage carcinogenesis // Proc. roy Soc. B. 1999. Vol. 266. P. 493–498.
27. Nikulin M., Barberger-Gateau P., Bagdonavicius V. Accelerated degradation model and its Applications to the statistical analysis of the role played by dementia and sex in the loss of functional autonomy in the elderly patient // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. С. 44–54.
28. Nikulin M., Wu H.-D. Flexible Regression Models for Carcinogenesis Studies // In: Probability and Statistics, 10. V. Steklov Mathematical Institute RAS. St.Petersburg: Nauka, 2006. P. 78–101.
29. Nikulin M., Gerville-Réache L., Couallier V. Statistique des essais accélérés. London: Hermes, 2007.
30. Pearce N., Merletti F. Complexity, simplicity, and epidemiology // Int J. Epidemiol. 2006. Vol. 35. P. 515–519.
31. Rosow I., Breslow N. A Guttman health scale for the aged // J. Geront. 1966. Vol. 21. P. 556–559.
32. Sasco A. J. Comparative epidemiology of cancer // Epidemiology. 1993. Vol. 4. P. 484–485.
33. Sasco A. J. Epidémiologie et prévention des cancers: quelques réflexions sur l'éthique des démarches de santé publique. [Epidemiology for cancer prevention: some considerations on the ethics of public health interventions] // Bull. Acad. Natle Méd. 1995. Vol. 179. P. 987–1007.
34. Sasco A. J. Rapport à la Direction Générale de la Santé sur la transmissibilité du cancer. Lyon, 2000.
35. Sasco A. J., Kaaks R., Little R. E. Breast cancer: occurrence, risk factors and hormone metabolism // Expert Rev. Anticancer Ther. 2003. Vol. 3. P. 546–562.
36. Sasco A. J., Secretan M. B., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence // Lung Cancer. 2004. Vol. 45. Suppl. 2. P. S3–S9.
37. Scheike T. H. A flexible semiparametric transformation model for survival data // Lifetime Data Analysis. 2006. Vol. 12. P. 461–480.
38. Schwartz L., Balasso J., Baillet F. et al. Cancer: the role of extra-cellular disease // Med. Hyp. 2002. Vol. 58(4). P. 340–346.
39. Sonnenschein C., Soto A. M. The society of cells. Cancer and control of cell proliferation. Oxford: BIOS Scient. Pub., 1999.
40. Van Houwelingen H. C. Dynamic prediction by landmarking in event history analysis. // Scand. J. Statistics. 2007. Vol. 34. P. 70–85.
41. Vineis P., Berwick M. The population dynamics of cancer: a Darwinian perspective // Int. J. Epidemiol. 2006. Vol. 35. P. 1151–1159.
42. Vonta F., Nikulin M., Limnios N., Huber C. Statistical Models and Methods for Biomedical and Technical Systems. Boston: Birkhauser, 2008.
43. Yashin A. I. Semiparametric Models in the Studies of Aging and Longevity // In: Parametric and Semiparametric Models with Applications for Reliability, Survival Analysis, and Quality of Life. Boston: Birkhauser, 2004. P. 149–166.

Успехи геронтол. 2007. Т. 21. № 1. С. 41–48

A. Саско¹, М. Никулин²

ГИБКИЕ РЕГРЕССИОННЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАНИЯ В СТАРОСТИ ПРИ НАЛИЧИИ РАКОВЫХ ИЛИ ДРУГИХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ Эпидемиология предупреждения рака, ИНСЕРМ U593, ИФР-99, Университет Виктора Сегалена, Бордо, Франция; ² Институт математики, Университет Виктора Сегалена, Бордо, Франция;
e-mail: nikou@sm.u-bordeaux2.fr

В статье рассматриваются статистические модели деградации при наличии различных факторов смертности. Эти модели адаптированы для статистического анализа выживания в старости при наличии различных хронических заболеваний: Альцгеймера, деменции, диабета, раковых заболеваний и т. п. Такие модели могут применяться в геронтологии, медицине, биологии, демографии и страховании при анализе долговечности и выживания высокого уровня сложности биологических систем, каким является человек.

Ключевые слова: старение, деградация, хроническое заболевание, рак, сложное заболевание, момент отказа, геронтология, долговечность, траектория деградации, выживание, фактор смертности

Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта, О. К. Суховольский

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ЗДОРОВЫХ СОБАК

Государственная академия ветеринарной медицины, 196084 Санкт-Петербург, ул. Черниговская, 5, Россия;
e-mail: L.U.Karpenko@mail.ru

В статье приведены результаты исследования возрастной динамики показателей антиоксидантной системы у собак. Установлены нормативные данные по содержанию в крови собак различного возраста продуктов перекисного окисления липидов, концентрации ряда антиоксидантов, активности ферментов-антиоксидантов. Полученные данные позволяют предполагать, что у крупных пород собак интенсивное старение наблюдается с 7 лет, что позволяет рекомендовать в этом возрасте коррекцию возрастных изменений.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, окислительный стресс, старение, супероксиддисмутаза, каталаза, собаки

В настоящее время свободнорадикальная теория старения является одной из наиболее плодотворно развивающейся фундаментальной теорией в геронтологии [2]. При старении снижается эффективность защитных систем организма, контролирующей скорость перекисного окисления липидов: уменьшается количество природных антиоксидантов, увеличивается количество «неактивных» молекул ферментов, разрушающих перекиси и т. д. [7]. В качестве основных механизмов рассматривается повреждение активными формами кислорода липидов и белков внутриклеточных и плазматических мембран, коллагена, липопротеинов плазмы, митохондриальной и ядерной ДНК, хроматина, ферментов, структурных белков, а также участие активных форм кислорода в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, метилировании ДНК, влияющие на внутриклеточный уровень кальция и др. [10, 11, 20, 22, 24]. При старении наблюдается избыточная активация реакций свободнорадикального окисления. Активатором данного процесса являются свободные радикалы — молекулы с неспаренными электронами, находящимися на внешней оболочке атома, или молекулы, обладающие очень высокой реакционной способностью и, как следствие, выраженным повреждающим действием на клеточные макромолекулы [19]. Начальным этапом развития окислительного стресса является избыточное

образование активных форм кислорода (АФК) [13]. Причинами этого могут быть как нарушение функций митохондрий, например при гипоксии, с прекращением образования молекул воды — конечного продукта кислородного метаболизма — и накоплением промежуточных свободнорадикальных форм кислорода, так и подавление эндогенных антиоксидантных систем, нейтрализующих свободные радикалы [12]. В системе антиокислительной защитной системы организма важную роль играют антиокислительные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, каталаза), так и вещества неферментной природы (витамины А, Е, С), которые относятся к классу гасящих (прерывающих цепь) антиоксидантов [15].

Целью нашего исследования было изучение возрастной динамики свободнорадикальных процессов и показателей активности антиокислительной системы у собак.

Материалы и методы

Серьезные изменения в организме собак в зависимости от породы возникают в следующие периоды:

- с 7–8-летнего возраста у тяжелых пород (массой свыше 40 кг);
- с 9 лет у собак крупных пород (20–40 кг);
- с 10 лет у собак средних пород (10–20 кг);
- с 11–12 лет — у собак мелких пород (менее 10 кг).

С учетом этих данных и опираясь на наши собственные наблюдения, мы выбрали для изучения возрастной динамики у крупных пород следующие возрастные группы собак: от 1 года до 2 лет, 3 года, 5 лет, 7 лет, старше 9 лет. Исследование проводили на клинически здоровых собаках крупных пород (немецкие и восточноевропейские овчарки) обоего пола пяти возрастных групп: 1-я группа — 1 до 2 лет, 2-я группа — от 3 до 4 лет, 3-я группа — от 5 до 6 лет, 4-я группа — от 7 до 8 лет, 5-я группа — старше 9 лет. В каждой возрастной группе исследовали 10 животных, содержащихся на коммерческих рационах в условиях питомника. В крови определяли содержание витаминов Е, С, А, активность СОД и каталазы. Интенсивность

процессов перекисного окисления липидов оценивали по концентрации в крови малонового диальдегида, диенкетоннов и диеновых конъюгатов. Определение содержания витамина *E* проводили по методу Бессея в модификации по ВНИИНБЖ, определение содержания витамина *C* проводили с использованием α - α -дипиридила, определение концентрации витамина *A* проводили по методике Бессея в модификации А. А. Анисовой; активность каталазы определяли методом перманганатометрии [4], активность супероксиддисмутазы — по методу торможения восстановления нитросинего тетразола в присутствии НАД·Н₂ [6]; концентрацию в крови диеновых конъюгатов и диенкетоннов определяли по методу Плацера и соавт. [9], концентрацию малонового альдегида определяли тестом с применением тиобарбитуровой кислоты [9].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице.

С возрастом у собак наблюдается увеличение концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов. К пяти годам концентрация малонового диальдегида увеличивается на 20,3%, диеновых конъюгатов — на 33,3%, диенкетоннов — в 2,5 раза, по сравнению с животными 1–2 лет. К девяти годам эта динамика сохраняется, и по отношению к показателю у собак двухлетнего возраста концентрация малонового диальдегида, диенкетоннов, диеновых конъюгатов увеличилась, соответственно, в 1,5; 3,3 и 2,0 раза.

Активность каталазы в крови собак была максимальна в возрастной группе 7–8 лет и превышала соответствующий показатель у 1–2-летних животных в 3,6 раза. Активность СОД достигала максимального значения в возрасте 5–6 лет, превышая активность СОД у собак младшей группы в 2,2 раза. Возрастная динамика концентрации витаминов *A*, *E*, *C* аналогична динамике изменения активности антиоксидантных ферментов. Для витамина *A* увеличение концентрации наблюдается до пятилетнего возраста (в 1,5 раза по отношению к двухлетнему возрасту), для витаминов *E*, *C* — до семилетнего возраста (в 5, 5 и 2,2 раза, соответственно). У стареющих животных отмечено достоверное снижение концентрации данных витаминов относительно 5–7-летнего возраста: витамина *A* в 1,2 раза, витамина *E* в 1,1 раза, витамина *C* в 1,5 раза.

Подобная возрастная динамика наблюдается у песцов и норок, при этом отмечается, что изменение активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы во многом связано с уровнем метаболизма организма, и в критические периоды развития отмечаются максимальные различия [8].

Наши данные согласуются с наблюдениями Е. J. Harper и соавт. [21], которыми отмечена аналогичная динамика активности ферментов у собак в возрастном аспекте. Снижение активности супероксиддисмутазы с возрастом у крупных собак отмечает также R. J. Martilla и соавт. [23].

Имеются данные о снижении у животных с возрастом ключевых антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Наиболее важным считают возрастное снижение супероксиддисмутазы. По данным Р. Г. Катлера, который провел анализ межвидовых соотношений активности данного фермента и показателей продолжительности жизни, ткани человека и других долгоживущих видов производят больше супероксиддисмутазы и более устойчивы к окислению [17]. Текучесть клеточных мембран уменьшается с возрастом, а чувствительность их липидных компонентов к окислению, напротив, возрастает. Отчасти эта возрастная чувствительность к окислителям обусловлена изменениями в липидном составе мембраны [16]. Например, в тканях, выделенных у грызунов, в микросомальной фракции печени и во фракциях митохондриальных мембран заметно прогрессировало снижение количества линолевой кислоты. Это изменение происходило наряду с возрастанием количества длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, которые более чувствительны к реакциям окисления, чем линолевая кислота. Возрастное накопление липидов, более склонных к перекисному окислению липидов, приводит к заметным изменениям мембранных функций: нарушается транспорт электролитов, снижается активность мембраносвязанных энзимов, изменяется функционирование мембранных рецепторов и каналов. При окислении липидной части мембран они становятся менее жидкими. Подобное уменьшение текучести (повышение ригидности) клеточных мембран в результате перекисного окисления липидов является обычной чертой старения. Существенная часть подобных изменений происходит в составе жирных кислот кардиолипина [14].

Установлена положительная корреляция между уровнем кератиноидов в сыворотке крови и продолжительностью жизни вида, были высказаны предположения о том, что такие биоантиоксиданты, как β -каротин и ретинол, могут обладать свойствами геропротекторов [18]. Добавление в пищу больших доз α -токоферола существенно увеличивает выживаемость самцов крыс, но не оказывает влияния на максимальную продолжительность жизни. При

Возрастная динамика показателей свободнорадикальных процессов в сыворотке крови здоровых собак (M±m)

Показатели	Возраст собак, лет				
	1–2	3–4	5–6	7–8	Старше 9
МДА, мкмоль/л	12,8 ± 1,1	14,37 ± 0,88*	16,08 ± 0,6*	18,03 ± 1,1*	20,0 ± 1,4*
Диеновые конъюгаты, едА/мл	0,12 ± 0,04	0,16 ± 0,05*	0,18 ± 0,05*	0,23 ± 0,05*	0,24 ± 0,06*
Диенкетоны, едА/мл	0,03 ± 0,005	0,05 ± 0,01*	0,08 ± 0,02*	0,085 ± 0,03*	0,1 ± 0,03*
СОД, усл. ед./мг белка в мин	10,6 ± 0,24	14,8 ± 0,3*	23,5 ± 0,19*	18,8 ± 0,24*	16,5 ± 0,3*
Каталаза, ед. по Баху	0,24 ± 0,09	0,25 ± 0,07	0,63 ± 0,02*	0,87 ± 0,02*	0,62 ± 0,07*
Витамин А, мкмоль/л	4,83 ± 0,04	4,35 ± 0,26	5,23 ± 0,26*	4,53 ± 0,09*	4,46 ± 0,12*
Витамин Е, мкмоль/л	9,2 ± 0,23	18,4 ± 0,34*	46,0 ± 1,69*	50,9 ± 2,07*	41,4 ± 1,1*
Витамин С, мкмоль/л	28 ± 1,0	42,0 ± 1,0*	54,0 ± 2,0*	62,0 ± 5,0*	39,0 ± 2,0*

*Различие с соответствующим показателем у собак в возрасте 1–2 лет достоверно, $p < 0,05$

Примечание. В каждой возрастной группе было по 10 собак

этом отмечено уменьшение частоты и увеличение латентного периода развития спонтанных злокачественных опухолей [3].

Выводы

Таким образом, у собак с возрастом наблюдается усиление процессов свободнорадикального окисления, на что указывает повышение в крови концентрации продуктов перекисного окисления липидов. Компенсация веществ — антиоксидантов наблюдается до 5–7-летнего возраста, затем прослеживается тенденция к снижению активности антиоксидантных ферментов и концентрации витаминов. Это обусловлено, с одной стороны, повышенным их использованием в усиливающихся с возрастом процессах свободнорадикального и перекисного окисления, с другой стороны — с возрастными изменениями в результате нарушения пищеварительных процессов в желудочно-кишечном тракте. Концентрация ряда антиоксидантов, таких как витамины, и составляющих компонентов сложных белков-антиоксидантов (белки и минералы) в большей степени зависит от кормовых источников.

Таким образом, возрастные изменения сопровождаются окислительным стрессом, что необходимо учитывать при содержании и лечении животных старше 5–7 лет.

Литература

1. Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Г. И. Человек и про-тивоокислительные вещества. Л.: Наука, 1985.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Опарина Т. И. и др. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Рос. физиол. журн. 1999. Т. 85. С. 502–507.
4. Биологическая химия: Метод. указания к лабораторным занятиям по биохимии для студентов ветеринарных факультетов и врачей ФПК / Сост. Н. В. Пилаева, Б. М. Федоров, Л. Ю. Карпенко, В. В. Поспелов. СПб., 2002.
5. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в главных системах. М.: ВИНТИ. Серия «Биофизика», 1991. Т. 29.
6. Газизов В. З., Жданов С. Л., Бояринцев Л. Е. Биохимические реакции перекисного окисления липидов и физиологические процессы антиоксидантной защиты организма плотоядных. Киров, 2001. С. 25–29.
7. Журавлев А. И. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М.: Наука, 1982.
8. Ильюха В. А. Использование супероксиддисмутазы и каталазы для тестирования физиологического состояния животных. Проблемы экологической физиологии пушных животных. Петрозаводск, 1994. С. 35–50.
9. Камышников В. С. Клинико-биохимическая диагностика: Справочник. М.: Интерпресс-сервис, 2003. С. 206–207.
10. Лю Б. Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алмааты: Деуир, 2003.
11. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
12. Эмануэль Н. М., Обухова Л. К. Роль свободнорадикальных реакций в молекулярных реакциях механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 32. С. 353–372.
13. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hagen T. M. Mitochondrial decay in aging // Biochim. biophys. Acta. Mol. Basis Disease. 1995. Vol. 1271, № 1. P. 165–170.
14. Ayene I. S., Dodia C., Fisher A. B. Role of oxygen in oxidation of lipid and protein during ischemia/reperfusion in isolated perfused rat lung // Arch. Biochem. Biophys. 1992. Vol. 296. P. 183–189.
15. Barja G. Free radicals and aging // Trends in Neurosciences. 2004. Vol. 27. P. 595–600.
16. Cerda S., Weitzman S. A. Influence of oxygen radical injury on DNA methylation // Mutat. Res. 1997. Vol. 386. P. 141–152.
17. Cutler R. G. Evolutionary biology of aging and longevity in mammalian species // In: Ageing and cell function / Ed. J. E. Johnson. N.Y.L.: Plenum press, 1984. P. 1–147.
18. Cutler R. G. Oxidative stress: its potential relevance to human disease and longevity determinants // Age. 1995. Vol. 18. P. 91–96.
19. Harman D. Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. P. 298–300.
20. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // Ann. NY Acad. Sci. 1994. Vol. 717. P. 57–266.

21. Harper E. J., Charton C. J., Skinner N. D. Total plasma antioxidant and superoxide dismutase status in dogs: are normal ranges influenced by breed? // The FASEB J. 1999. Vol. 13, № 4, 446-17.

22. Lee C. M., Siendruch R., Aiken J. M. Age-associated alterations of the mitochondrial genome // Free Radical. Biol. Med. 1997. Vol. 22. P. 1259–1269.

23. Martilla R. J., Roytto M., Lorentz H., Rinne U. K. Oxidative production in dismutation of superoxid anion by superoxide dismutase // J. neural. transmiss. 1988. Vol. 74, № 2. P. 87–95.

24. Papa S., Skulachev V. P. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging // Molec. Cell. Biochem. 1997. Vol. 174. P. 305–319.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 49–52

L. Yu. Karpenko, A. A. Bakhta, O. K. Sukhovolsky

AGE-RELATED PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN HEALTHY DOGS

State academy of veterinary medicine, St. Petersburg; e-mail: L.U.Karpenko@mail.ru

The data of the research of age features of oxidation system in dogs are given in the article. As a result, standards on content of lipid peroxidation products in blood in dogs of different age, as well as concentration of antioxidants and activity of enzyme antioxidants have been detected. These data give the assumption that the intensive aging starts from the age of 7 in dogs of large breeds, which indicates to possible correction of age-related changes in this very age.

Key words: *free radicals oxidation, oxidative stress, aging, superoxide dismutase, catalase*

В. Б. Войтенков¹, И. Г. Попович¹, А. В. Арутюнян², Т. И. Опарина², В. М. Прокопенко²

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА ДЕЛЬТА-СНА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ И ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СВЕТОВЫХ РЕЖИМАХ

¹ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2; e-mail: max20905@mail.ru;

² НИИ акушерства и гинекологии им Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Мышам-самкам линии SHR, содержащимся в условиях стандартного (12 ч свет : 12 ч темнота) или постоянного освещения, вводили физиологический раствор или препарат пептида дельта-сна «Дельтаран» в дозе 5 мкг/мышь сут в течение 5 сут. Уровень образования свободных радикалов и антиокислительные процессы в головном мозгу и печени изучали стандартными методами. Содержание мышей при постоянном освещении сопровождается повышением хемолюминесценции головного мозга на 20% и снижением активности глутатион-пероксидазы печени на 60%, по сравнению с мышами, находившимися в условиях стандартного освещения. Введение дельтарана вызывало повышение уровня общей антиокислительной активности головного мозга на 9%, активности супероксиддимуазы печени на 17% и снижение активности глутатион-пероксидазы печени на 82% у мышей, содержащихся при стандартном режиме освещения. Введение дельтарана приводило к снижению хемолюминесценции печени на 23%, повышению общей антиокислительной активности печени на 19%, а также снижению активности глутатион-пероксидазы печени на 69% у мышей, находившихся в условиях постоянного освещения. Полученные данные позволяют предположить, что дельтаран оказывает антиокислительное действие при нарушении светового режима посредством постоянного освещения.

Ключевые слова: дельта-сон-индуцирующий пептид, дельтаран, окислительный стресс, постоянное освещение, мыши

За последние десятилетия в геронтологии большое развитие получила свободнорадикальная теория старения [10, 12]. Согласно этой теории, продуцируемые в процессе метаболизма ионы супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала и синглетного кислорода повреждают различные клеточные молекулы, в том числе ДНК, что приводит к появлению мутаций, нарушению клеточного гомеостаза и, как результат, к старению организма в целом и развитию связанных с возрастом заболеваний [12].

В организме существует система защиты от активных форм кислорода — супероксиддисмутаза (СОД), глутатион-пероксидаза, каталаза и некоторые другие ферменты. Для воздействия на эту систему применяют лекарственные вещества — антиоксиданты, которые повышают активность

ферментов и, таким образом, предотвращают повреждение клеток активными формами кислорода. Однако большинство из известных в настоящий момент антиоксидантов неэффективно или обладает побочными свойствами при их длительном применении [1].

Среди лекарственных средств, которые могут обладать антиоксидантными свойствами, интерес в настоящее время представляют нейропептиды [9]. В этой группе веществ достаточно подробно изучен пептид дельта-сна (дельта-сон-индуцирующий пептид, ДСИП). Влияние ДСИП изучалось при гипокинетическом [6], психоэмоциональном [7] и холодовом стрессе [8]. При этом описано антиоксидантное действие ДСИП. В частности, при введении ДСИП крысам в условиях гипокинетического стресса наблюдалось трехкратное увеличение уровня СОД печени, а также снижение уровня конечного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида [6].

Показано, что введение ДСИП влияет на антиоксидантную защиту организма в большей степени в стрессовых условиях, при этом повышение уровня антиокислительной активности тем выше, чем стресс тяжелее [8].

В последнее время в геронтологии большое внимание уделяется световому стрессу, то есть нарушению нормального режима освещения. При этом, как предполагается, происходит нарушение метаболизма и ряд изменений гомеостаза, в частности — активизация окислительных процессов в клетке, ведущих, предположительно, к преждевременному старению организма [2, 11]. Воздействие ДСИП на окислительные процессы в условиях постоянного освещения ранее не изучалось.

В настоящей работе представлены результаты исследования влияния ДСИПа на активность антиокислительной системы в условиях стандартного и постоянного освещения в опытах *in vivo*.

Материалы и методы

В опытах использовано 40 мышей-самок линии *SHR* разводки вивария НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. В возрасте 3 мес животных рандомизированно разделили на 4 группы по 10 мышей. На протяжении опыта мыши первой и второй групп находились в условиях стандартного (12 ч электрического освещения : 12 ч темноты), а третья и четвертая группы — в условиях постоянного освещения.

Животным первой и третьей группы в течение 5 дней вводили препарат пептида дельта-сна «Дельтаран» (дельтаран лиофилизированный, предоставлен фирмой «НТЦ КОМКОН») подкожно в дозе 5 мкг/мышь·сут. Этот путь введения и дозировка считаются наиболее эффективными [5]. Вторая и четвертая группы получали по 0,1 мл 0,9% NaCl подкожно в течение 5 дней. Через 1 ч после последней инъекции животных умерщвляли путем дислокации шейных позвонков. Для исследования брали образцы тканей головного мозга и печени мышей, производилось немедленное охлаждение их до температуры – 20 °С, после чего определяли в этих органах интенсивность Fe-индуцированной хемолюминесценции (реакция Фентона), общую антиокислительную активность, активность ферментов антирадикальной защиты — супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы [3].

Основным методом статистической обработки полученных данных был двухфакторный дисперсионный анализ. На первом этапе проверяли равенство выборок дисперсий по критерию Левина. После проведения дисперсионного анализа средние значения выборок сравнивали тестом Бонферрони [3].

Результаты и обсуждение

Как можно видеть по результатам, представленным в таблице, постоянное освещение в группе

контроля вызывало повышение хемолюминесценции головного мозга на 20% ($p < 0,001$) и снижение активности глутатион-пероксидазы печени на 60% ($p < 0,05$). Это свидетельствует о повышении активности образования свободных радикалов и снижении уровня антиоксидантной защиты в клетках. Таким образом, можно предположить, что смоделированное в нашей работе кратковременное (5 дней) постоянное освещение повышает окислительную нагрузку на организм.

Вопросу о влиянии режима освещения на антиокислительную активность и старение организма в последнее время уделяется большое внимание. Показано ускорение темпа старения лабораторных животных при постоянном освещении, равно как и увеличение интенсивности окислительных процессов в этих условиях [4].

Введение дельтарана в условиях стандартного освещения повышало общую антиокислительную активность головного мозга на 9% ($p < 0,05$). В печени общая антиокислительная активность существенно не изменялась, при этом повышалась активность супероксиддисмутазы печени на 17% ($p < 0,05$), хотя активность глутатион-пероксидазы печени снижалась на 82% ($p < 0,05$).

В условиях постоянного освещения основные эффекты ДСИП проявлялись со стороны печени: на фоне применения препарата наблюдалось снижение хемолюминесценции печени на 23% ($p < 0,001$), повышение общей антиокислительной

Показатели свободнорадикальных процессов в тканях головного мозга и печени мышей, получавших дельтаран или физраствор при различных световых режимах

Группа	Головной мозг		Печень	
	Освещение			
	нормальное (12 ч : 12 ч)	постоянное	нормальное (12 ч : 12 ч)	постоянное
Fe-индуцированная хемолюминесценция, 10 усл. ед./мг белка				
Контрольная	38,94±1,08	48,64±0,68 ^{4)*}	63,95±1,60	67,47±1,73
Опытная	47,57±1,36	44,78±0,82	54,47±4,51	52,75±3,44 ^{2)*}
Общая антиокислительная активность, усл. ед./мг белка				
Контрольная	0,616±0,0211	0,631±0,019	0,393±0,012	0,362±0,018
Опытная	0,676±0,0093 ^{1)*}	0,625±0,018	0,343±0,019	0,446±0,012 ^{2)*, 3)*}
Активность супероксиддисмутазы, усл. ед./мг белка				
Контрольная	29,25±1,92	34,56±3,97	21,94±2,23	23,23±1,79
Опытная	31,19±2,00	40,18±1,60	30,06±2,64 ^{1)*}	22,04±1,52
Активность глутатион-пероксидазы, ммоль/мин·мг белка				
Контрольная	0,108±0,022	0,146±0,011	0,815±0,238	0,339±0,091 ^{3)*}
Опытная	0,108±0,024	0,095±0,016	0,149±0,041 ^{1)*}	0,107±0,028 ^{1)*}

1)* $p < 0,05$; 2)* $p < 0,001$ — разница с соответствующим показателем у контрольных мышей достоверна

3)* $p < 0,05$; 4)* $p < 0,001$ — разница с соответствующим показателем у мышей, содержащихся при стандартном освещении, достоверна

активности печени на 19% ($p < 0,001$), а также снижение активности глутатион-пероксидазы печени на 69% ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, введение дельтарана сопровождалось повышением антиокислительной активности, причем изменения регистрировались, преимущественно, в печени в условиях постоянного освещения.

Наблюдавшееся нами снижение активности одного из ферментов антиоксидантной защиты (глутатион-пероксидазы) не должно восприниматься как признак снижения уровня антиокислительной активности в тканях, если параллельно с этим процессом наблюдается повышение активности других компонентов той же системы (в нашем опыте — супероксиддисмутазы). Здесь может наблюдаться феномен истощения некоторых компонентов ферментативной системы при активно текущих процессах утилизации активных форм кислорода, ранее описанный, например, для СОД и каталазы [13].

Результаты исследования подтверждают данные об антиоксидантном эффекте дельтарана, который воздействует на процессы утилизации активных форм кислорода при стрессе различного характера [6–8]. Можно предположить, что ДСИП эффективен также и при окислительном стрессе, обусловленном постоянным освещением.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // *Вопр. онкол.* 2006. Т. 53. № 5. С. 491–498.
3. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб., 2000. С. 34–37.
4. Виноградова И. А., Илюха В. А., Федорова А. С. и др. Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и препаратов эпифиза // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 1. С. 66–73.
5. Попович И. Г., Войтенков Б. О., Анисимов В. И. и др. Влияние пептида дельта-сна на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей // *Докл. РАН.* 2003. Т. 388. С. 27–30.
6. Рихирева Г. Т., Маклецова М. Г., Менджерицкий А. М. и др. Изменение интенсивности свободнорадикальных реакций в органах крыс при гипокинетическом стрессе и защите дельта-сон-индуцирующим пептидом и его тирозинсодержащим аналогом // *Изв. РАН.* 1993. № 2. С. 243–256.
7. Рихирева Г. Т., Соколова И. С., Рылова А. В. и др. Изменения скорости биосинтеза белков в органах мышей при действии дельта-сон-индуцирующего пептида и психоэмоционального стресса // *Изв. РАН. Сер. биол.* 1995. № 2. С. 142–148.
8. Судаков К. В. Антистрессорные эффекты пептида, вызывающего дельта-сон // *Физиол. журн. СССР.* 1991. Т. 77. С. 1–12.
9. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
10. Эмануэль Н. М. Антиоксиданты в пролонгировании жизни // В кн.: *Биология старения.* Л.: Наука, 1982. С. 569–585.
11. Anisimov V. N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // *Neuroendocrinology Lett.* 2006. Vol. 27. № 1–2. P. 35–52.
12. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life-span // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. P. 257–266.
13. Sohal R. S. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process // *Free Radical Biol. Med.* 2002. Vol. 33. P. 37–44.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 53–55

V. B. Voitenkov¹, I. G. Popovich¹, A. V. Arutjunyan², T. I. Oparina², V. M. Prokopenko²

EFFECT OF DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE ON FREE-RADICAL PROCESSES IN BRAIN AND LIVER OF MICE AT VARIOUS LIGHT REGIMENS

¹ N. N. Petrov research institute of oncology, Pesochny-2, St. Petersburg 197758; e-mail: max20905@mail.ru;

² D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology of RAMS, 3 Mendeleevskaya lin., St. Petersburg 199034

Female SHR mice received 5-days long course of delta-sleep inducing peptide preparation «Deltaran» subcutaneously in daily dose of 5 mkg/mice per 24h under standard light regime (12h light : 12 h darkness) or constant illumination. Free-radical level and antioxidative activity in brain and liver was studied by standard methods. Constant illumination increased chemiluminescence in brain by 20% and decreased liver glutathionperoxidase activity by 60%, as compared to the mice kept in standard light regime. In conditions of standard light regime deltaran increased levels of general antioxidative activity in brain by 9%, liver superoxide dismutase by 17% and lowered levels of glutathionperoxidase of liver by 82%. In conditions of constant illumination Deltaran lowered levels of chemiluminescence in liver by 23%, raised the general antioxidative activity in liver by 19% and lowered levels of glutathionperoxidase of liver by 69%. It was supposed that deltaran has an antioxidant effect under constant light regime.

Key words: delta-sleep inducing peptide, oxidative stress, constant illumination, mice

Н. Г. Кочеткова

ВЛИЯНИЕ ФЕТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ НА ПРОЦЕССЫ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, лаборатория диагностики и коррекции преждевременного старения, Челябинск, Медгородок-8, e-mail: ngr@chel.surnet.ru

В эксперименте изучалось влияние трансплантации фетальной ткани печени (ТФТП) крыс на морфофункциональное состояние тимуса как центрального органа клеточного иммунитета старых животных. Установлен положительный эффект ТФТП на показатели возрастной инволюции тимуса, что нашло свое выражение в соответствующих морфологических преобразованиях микроокружения тимоцитов, их количества и состава, а также в изменении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований применения фетальных гемопоэтических тканей для коррекции нарушений клеточного звена иммунитета, связанных с возрастом.

Ключевые слова: тимус, возрастная инволюция, трансплантация фетальных тканей

Возрастная инволюция тимуса является одним из характерных признаков старения организма. Она генетически запрограммирована и начинается уже в периоде полового созревания организма человека [2–4, 7]. Инволюция вилочковой железы проявляется уменьшением массы органа, замещением паренхимы железы жировой тканью. Процессы атрофии железы, прежде всего, захватывают корковую зону долек тимуса, которая резко сокращается, вплоть до полного исчезновения при сохранности мозгового слоя. Происходит истощение лимфоидного пула клеток в области коркового слоя дольки и выраженные дистрофические изменения эпителиальных клеток, которые являются важным элементом микроокружения иммуноцитов в тимусе. Соответственно, прогрессивно снижается синтез и секреция полипептидов, гормонов тимуса этими клетками (тимозинов, тимопоэтинов, тимулина), необходимых для созревания и дифференциации лимфоцитов на этапе тимического и посттимического развития [1, 3, 7].

С позиций современной иммунологической теории старения, коррекция процессов возрастной инволюции центрального компартмента иммунной системы может быть одним из перспективных направлений современной возрастной иммунологии и

иметь немаловажное значение для замедления процессов старения организм в целом. Для этих целей с успехом используют пептидные препараты тимуса и других тканей животного происхождения [5, 6].

Трансплантация эмбриональных иммунокомпетентных тканей для реконструкции лимфопоэза принципиально обоснована, и метод трансплантации эмбрионального тимуса от 14-недельного плода применяли для лечения тяжелых форм врожденных иммунодефицитных состояний [8–10].

Целью работы было изучение влияния трансплантации эмбриональных клеток лимфо- и гемопоэтических фетальных тканей печени крыс старым животным на морфофункциональное состояние тимуса как центрального органа клеточного иммунитета.

Выбор ткани для трансплантации обусловлен тем общеизвестным фактом, что у эмбриона млекопитающих на определенных сроках развития плода печень выполняет функцию кроветворения. С 5-й недели развития эмбриона человека она становится центром гемопоэза: в ней, наряду с клетками других ростков, в небольшом количестве появляются лимфоциты, несущие маркеры *T*- и *B*-клеток.

Принципиально закономерности гистогенеза печени эмбрионов крыс аналогичны морфогенезу органа у человека. Сравнительный анализ морфогенетических процессов, наблюдаемых в печени эмбрионов крыс, показал, что интенсивность дифференциации печеночной ткани крысиных эмбрионов достаточно высока: сложные морфофункциональные изменения, происходящие в процессе гистогенеза органа, совершаются за 9–11 дней. Полноценной в морфофункциональном отношении печень крысят становится лишь в конце 2-го месяца постнатальной жизни. На основании данных гистохимического анализа установлено, что печень развивающегося зародыша крыс выполняет гемопоэтические функции, а с 15–19-х суток эмбрио-

генеза становится также центром обмена белков и углеводов, и по гистохимическому и морфофункциональному строению соответствует печени 5-месячного плода человека.

Материалы и методы

Опыты проведены на 24 беспородных крысах. Все болезненные манипуляции проводились под эфирным наркозом. В эксперимент были включены 4 группы животных:

1-я — взрослые половозрелые самцы крыс (4–6 мес), $n=6$; 2-я — старые животные в возрасте 12–14 мес до введения клеток печени, $n=6$; 3-я — старые животные в возрасте 12–14 мес после трансплантации фетальных тканей печени (ТФТП), $n=7$; 4-я — беременные животные (18–19 нед беременности), $n=5$.

Фетальную ткань печени, используемую для трансплантации, получали из эмбрионов у беременных крыс. В гомогенизаторе Поттера с добавлением физиологического раствора проводили грубодисперсное суспензирование фрагментов печени. Фетотрансплантат готовился *ex tempore* по общепринятой методике и вводился интраперитонеально, однократной инъекцией 1 мл суспензии, содержащей $3\text{--}5 \times 10^5$ ядродержащих клеток (ЯСК).

Эффект ТФТП изучен через 1 мес после введения крысам 12–14-месячного возраста. Исследование тимуса и периферической крови до и после введения фетальных тканей печени проводилось по следующим критериям: определение весового индекса тимуса, числа ЯСК, жизнеспособности клеток тимуса, гистоморфологическая оценка органа, а также определение субпопуляционного состава тимоцитов и лимфоцитов.

Весовой индекс тимуса определяли как отношение массы тимуса к массе тела экспериментального животного. Число ЯСК в клеточной суспензии тимуса подсчитывали с помощью камеры Горяева. Жизнеспособность клеток определяли стандартно с помощью 0,2 % раствора трипанового синего.

Гистологические срезы толщиной 6–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, азури-II-эозином по Романовскому-Гимзе. Для оценки морфофункционального состояния тимуса нами проводилось определение абсолютной и относительной площади коркового и мозгового вещества, суммарного числа ЯСК тимуса на единицу площади (клеточная плотность). Производили подсчет числа малых, средних и больших тимоцитов на единицу условной площади в субкапсулярной зоне, в корковом и мозговом веществе.

Кроме того, для оценки внутритимусного микроокружения определялось содержание различных клеточных элементов, в том числе тучных клеток, плазмочитов и макрофагов, число которых рассчитывалось на единицу площади ($\times 10 \text{ мкм}^2$).

Количественная и функциональная оценка тучных клеток проводилась по общепринятой методике Д. П. Линднера и соавт. При этом проводился анализ субпопуляционного состава тучных клеток по степени гранулярного насыщения и степени дегрануляции с последующим определением индекса насыщения и индекса дегрануляции.

Выявление плазмочитов в строме тимуса осуществляли путем обнаружения рибонуклеиновой кислоты по Браше в модификации Курника, с постановкой контроля с 5 % трихлоруксусной кислотой.

Кроме определения популяционного состава тимоцитов, проведено также фенотипирование лимфоцитов периферической крови методом CD-типирования с помощью соответствующих против маркерных клеточных рецепторов крыс моноклональных антител серии ИКО-101 (CD4), ИКО-31 (CD8), ИКО-109 (RT-1A, пан-T-клеточный маркер), НПЦ «МедБиоСпектр», Москва. Объектом иммунологических исследований явились тимоциты и лимфоциты периферической крови экспериментальных животных на 30-й день после внутрибрюшинного введения фетальных клеток. Для оценки готовности тимоцитов и лимфоцитов к апоптозу использовался метод прямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с моноклональными антителами ИКО-160 (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва) для выявления Fas/APO-1 антигена (CD95).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA vers.6.

Результаты и обсуждение

Все исследования у старых животных были проведены до ТФТП и через 1 мес после однократного внутрибрюшинного введения суспензии клеток фетальных тканей печени.

Одним из чувствительных показателей функционального состояния тимуса являются его весовые характеристики. Результаты анализа весовых параметров тимуса у подопытных животных представлены в табл. 1.

Исходно весовой индекс тимуса у старых животных (2-я группа) был существенно ниже, чем у половозрелых животных молодого возраста (1-я группа). ТФТП способствовала существен-

Таблица 1

Весовые характеристики тимуса экспериментальных животных

Показатель	Группы			$p < 0,05$
	1-я, $n=6$	2-я, $n=6$	3-я, $n=7$	
Весовой индекс	320,05±0,58	162,33±11,03	278,04±12,38	1-я–2-я, 2-я–3-я

Морфологические параметры тимуса старых животных до и после введения клеток фетальных тканей печени

Показатель	2-я группа		3-я группа		<i>p</i> <0,05
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	
Количество долей	6	14,0±1,83	7	11,04±1,19	–
<i>S</i> среза, мкм ²	6	854,50±85,55	7	684,61±122,91	–
<i>S</i> паренхимы, мкм ²	6	649,0±111,72	7	635,34±107,83	–
<i>S</i> паренхимы, %	6	72,84±7,68	7	93,36±1,88	<0,05
<i>S</i> стромы, мкм ²	6	205,50±33,33	7	52,26±104,87	<0,01
<i>S</i> стромы, %	6	27,16±7,68	7	6,64±1,74	<0,05
<i>S</i> коркового слоя, мкм ²	6	461,63±99,09	7	543,34±4,53	–
<i>S</i> коркового слоя %	6	64,65±9,38	7	84,48±1,74	<0,01
<i>S</i> мозгового слоя, мкм ²	6	187,38±18,51	7	89,0±4,53	<0,01
<i>S</i> мозгового слоя, %	6	35,35±9,38	7	15,52±1,74	<0,01
Количество клеток в коре, ×10000 мкм ²	6	29,86±1,05	7	88,93±0,98	<0,01

ному росту весового индекса вилочковой железы. Под влиянием введения фетальных клеток печени на 30-й день после инъекции весовой индекс тимуса приближался к показателю половозрелых крыс (*p*<0,05). Морфологическая оценка тимуса после ТФТП приведена в табл. 2.

Очевидно, что под влиянием ТФТП в тимусе старых животных произошло существенное увеличение относительной площади паренхимы при параллельном сокращении относительной и абсолютной площади стромы железы, которая при этом уменьшилась шестикратно.

Рост площади паренхимы тимуса произошел преимущественно, за счет достоверного прироста относительной площади коркового слоя, параллельно трехкратно увеличилось число клеток в этом слое. Напротив, относительная и абсолютная площадь мозгового слоя железы через 1 мес после введения фетальных клеток двукратно сократилась, но при этом число клеток в нем возросло приблизительно в 4 раза.

Одновременно с оценкой площади коркового и мозгового слоя тимуса старых животных после ТФТП нами также был проведен анализ клеточного состава железы. Прежде всего была подсчитана численность тимоцитов, несущих маркер RT-IA+, а также количество плазматических клеток в тимусе. Данные приведены в табл. 3.

У старых животных через 1 мес после внутрибрюшинной ТФТП произошло достоверное повышение количества тимоцитов — RT-IA(+)-

клеток, — что соответствует результатам морфологического исследования тимуса, в которых был установлен многократный рост числа ЯСК в корковом и мозговом слое вилочковой железы. Прирост ЯСК тимуса обеспечивается за счет сокращения числа тимоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к *Fas*-опосредованному апоптозу (*CD95+*), и, соответственно, увеличения количества *CD95*-негативных клеток.

Из клеток микроокружения тимоцитов анализировались тучные клетки, общая численность которых в вилочковой железе старых животных в расчете на 1 мкм² под влиянием ТФТП выросла втрое в сопоставлении с контрольной (интактной) группой животных такого же возраста. Рост произошел за счет достоверного увеличения количества мастоцитов с очень высокой и высокой степенью гранулярного насыщения, обозначенных как *T1* и *T2*. Они представляют собой очень темные и темные окрашенные клетки, цитоплазма которых плотно заполнена метакроматическими гранулами. В целом, индекс насыщения тучных клеток вырос в 4 раза по отношению к возрастному контролю. Кроме того, под влиянием ТФТП произошло существенное повышение в тимусе числа тучных клеток с сильно и умеренно выраженной дегрануляцией (обозначенных как *C1* и *C2*), что привело к достоверному подъему индекса дегрануляции. Полученные данные отражают рост не только численности, но и активности тучных клеток, относящихся к клеткам микроокружения и выполняющих важные метаболические функции.

Таблица 3

Характеристика клеток тимуса

Показатель	2-я группа		3-я группа		p<0,05
	n	M±m	n	M±m	
RT-IA+	6	14,67±0,76	6	19,0±0,89	<0,05*
RT-IA-	6	85,33±0,76	6	81,0±0,89	<0,05*
Плазматические клетки	8	1,38 ±0,60	8	5,25±0,59	<0,05
CD95+	6	16,83±0,87	6	11,67±0,67	<0,05
CD95-	6	83,67±0,62	6	88,33±0,67	<0,05
Количество тучных клеток, ×10 ⁶ , мкм ²	4	7,07±1,34	5	18,76±3,83	<0,05
T1	4	0,22±0,08	5	0,65±0,44	–
T2	4	2,33±0,19	5	12,19±2,69	<0,05
C1	4	3,42±0,91	5	5,27±1,14	–
C2	4	1,10±0,54	5	0,65±0,17	–
Индекс насыщения	4	0,73±0,21	5	2,28±0,57	<0,05
Сильная дегрануляция	4	1,24±0,40	5	3,47±0,71	–
Умеренная дегрануляция	4	2,64±0,60	5	12,10±2,65	<0,05
Слабая дегрануляция	4	3,20±0,61	5	3,19±1,14	–
Н/а	4	0	5	0	–
Индекс дегрануляции	4	1,71±0,07	5	2,03±0,04	<0,05

* Использовался критерий Манна–Уитни U Test

Таблица 4

Характеристика фенотипа лимфоцитов периферической крови экспериментальных животных

Показатель	2-я группа		3-я группа		p<0,05
	n	M±m	n	M±m	
CD95+	6	22,17±1,52	6	14,17±1,47	<0,05
CD95-	6	77,83±1,52	6	85,83±1,47	<0,05
RT-IA+	6	18,17±1,05	6	17,50±0,85	–
RT-IA-	6	81,83±1,05	6	82,50±0,85	–
CD4+	6	16,33±0,67	6	22,17±1,30	<0,05
CD4-	6	83,67±0,67	6	77,83±1,30	<0,05
CD8+	6	17,33±1,36	6	13,83±0,40	–
CD8-	6	82,67±1,36	6	86,17±0,40	–
CD4/CD8	6	0,94		1,6	–

Параллельно с изменениями весового индекса и клеточного состава тимуса у экспериментальных животных под влиянием ТФТП произошли существенные изменения фенотипических характеристик лимфоидных клеток периферической крови, представленные в табл. 4.

В периферической крови, так же как и в тимусе, через 30 дней после ТФТП произошло достоверное снижение количества клеток, экспрессирующих рецепторы готовности к апоптозу (CD95+), и увеличение CD95-негативных клеток. Число RT-IA(+)- лимфоцитов не изменилось. Количество клеток в субпопуляции CD4+ лимфоцитов в

этот период достоверно выросло, соответственно CD4(–)-клеток снизилось. Показатель числа клеток, экспрессирующих рецептор CD8, достоверно не изменился, хотя имеется четкая тенденция к его снижению. В результате, иммунорегуляторный индекс у старых животных под влиянием ТФТП существенно вырос, что отражает превалирование субпопуляции хелперных клеток в кровотоке, обладающих выраженной цитокин-секреторной функцией, способных оказывать регуляторное влияние на клеточный иммунитет и другие иммунные реакции организма.

Выводы

Таким образом, в эксперименте установлен положительный эффект ТФТП на показатели возрастной инволюции тимуса, что нашло свое выражение в соответствующих морфологических преобразованиях микроокружения тимоцитов, их количества и состава, а также в изменении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Проведенные исследования подтверждают перспективность дальнейших исследований в области применения фетальных гемопоэтических тканей для эффективной коррекции нарушений клеточного звена иммунитета, связанных с возрастом.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

2. Зуфаров К. А., Тухтаев К. Р. Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты). Ташкент: РАН, 1987.

3. Иммунобиология гормонов тимуса / Под ред. Ю. А. Гриневича, В. Ф. Чеботарева. Киев: Здоров'я, 1989.

4. Сапин М. Р., Этинген Л. Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996.

5. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.

6. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.

7. Ярилин А. А. Зачем нужен тимус? События, происходящие в тимусе, и их уникальность // Рос. журн. иммунол. 1998. Т. 3, № 1. С. 5–20.

8. Auerbach R. Quality of fetal cells and tissues // Report of the human fetal transplantation research panel. Bethesda, 1998. Vol. 2. P. D28–D31.

9. Fine A. Human fetal tissue research: practice, prospects and policy // Cell Transplant. 1994. Vol. 3. P. 113–145.

10. Markowsky B., Lawler S. D. Use of early fetal tissues obtained from suction termination of pregnancy // Lancet. 1997. Vol. 1. P. 186–188.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 56–60

N. G. Kochetkova

THE IMPACT OF FETAL TISSUES ON THE EXPERIMENTAL PROCESSES OF THYMUS INVOLUTION

Regional clinic hospital for war veterans, Laboratory for diagnostics and correction of premature ageing, Medgorodok-8, Chelyabinsk, Russia; e-mail: ngp@chel.surnet.ru

The objective of the experiment was to investigate the effect of liver fetal tissue transplantation (LFTT) in adult rats on the morphofunctional state of thymus as the central organ of cell-mediated (cellular) immunity.

A positive impact of LFTT on the indices of age-dependent thymus involution has been established. That revealed itself in the corresponding morphological transformations of the microenvironment of thymocytes, changes in their number and composition as well as in the subpopulation composition of lymphocytes of the peripheral blood.

The studies undertaken testify to the great possibilities (potentialities) of further research into the application of fetal hemopoietic tissues aimed at correcting age-dependent disorders of the cellular immunity link.

Key words: *thymus, age-dependent involution, fetal tissue transplantation*

Л. С. Козина

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: milakozina@mail.ru

В работе установлено, что все исследованные регуляторные пептиды (вилон, эпиталон, везуген и пинеалон) обладают антигипоксическим свойством, которое наиболее выражено у пинеалона (*Glu-Asp-Arg*). Отчетливая протекторная способность пинеалона, направленная на увеличение устойчивости нейронов к гипоксическому стрессу, имеет сложную природу, которая основана не столько на подавлении роста АФК в клетках в ответ на стрессорное воздействие, сколько на повышении активности антиоксидантных ферментов (СОД и ГП) и ограничении эксайтотоксического действия *N*-метил-*D* аспартата (*NMDA*).

Ключевые слова: гипобарическая гипоксия, пинеалон, пренатальный окислительный стресс, устойчивость к гипоксии

Описанные ранее короткие биологически активные пептиды [2, 3, 9] обладают способностью защищать нейроны от окислительного стресса [4, 5], однако, как было показано в наших предыдущих экспериментах в опытах *in vitro*, их действие проявляется при высоких концентрациях. Ввиду того, что прямая антиоксидантная активность пептидных препаратов была невелика, их биологический эффект мог осуществляться опосредованно при участии системы антиоксидантной защиты [6]. В таком случае можно ожидать, что протекторное действие этих пептидов в условиях целого организма может проявляться в концентрациях, приближенных к физиологическим. С этой целью в настоящей работе предпринято исследование защитного влияния ряда коротких регуляторных пептидов (вилон, эпиталон, пинеалон и везуген) на нейрональные клетки при окислительном стрессе, вызванном воздействием на животных гипобарической гипоксии. Кроме того, изучалось влияние некоторых из исследуемых пептидов (пинеалон) на активность антиоксидантной системы самок крыс, подвергнутых во время беременности воздействию острой гипобарической гипоксии, и состояние их потомства.

Материалы и методы

В эксперименте использовали крыс-самцов в линии Wistar массой 185–200 г. Острую гипобарическую гипоксию моделировали в барокамере с регулируемым протоком воздуха, что предотвращает развитие гиперкапнии. С помощью вакуумного насоса давление в барокамере снижали за 1 мин до конечного значения

0,125 атм. В таких условиях животных выдерживали до остановки дыхания, после чего возвращали их в условия нормального давления, постепенно подавая в камеру атмосферный воздух.

Регистрировали следующие параметры:

- время потери дыхания «на высоте» (с);
- время восстановления позы (с), то есть период времени от остановки дыхания до момента, когда животное после «спуска с высоты» и восстановления дыхания в условиях нормобарии восстанавливало нормальную позу;
- время реституции (с); оно составляло общую продолжительность периода восстановления физиологической активности после гипоксического воздействия.

Для оценки эффективности защитного действия исследуемых пептидов использовали такие параметры, как смертность, необходимость применения процедуры искусственного дыхания, «коэффициент реституции» — отношение продолжительности времени реституции к времени до остановки дыхания в барокамере.

Исследуемые пептиды — вилон, везуген, пинеалон и эпиталон — вводили в дозе 10 мкг/кг массы животных внутривентриально ежедневно за 5 сут до гипоксии. Крысы контрольной группы получали внутривентриально инъекции физиологического раствора по такой же схеме из расчета 1 мл/кг массы тела. Число животных в каждой группе — 10 особей.

В отдельной серии экспериментов изучалось влияние коротких пептидов (пинеалона) на состояние потомства самок крыс, подвергнутых воздействию гипобарической гипоксии. В этих экспериментах 10 беременных самок крыс были подвергнуты гипобарической гипоксии на 10-й день беременности — в срок, при котором у потомства происходит закладывание нервной системы. Острую гипобарическую гипоксию инициировали, создавая в проточной барокамере разрежение, соответствующее остаточному давлению 0,125 атм. При декапитации животных были изолированы ткани мозга и печени, в которых определяли активность основных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) с использованием системы, обеспечивающей восстановление нитросиногтеразолия, и глутатион-пероксидазы (ГП) в ферментативной реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила [1].

Цитометрические тесты. От животных, перенесших пренатальную гипоксию, в возрасте 12 дней была получена суспензия зернистых клеток мозжечка. Клетки выделяли при обработке ткани мозжечка диспазой [7]. Полученную суспензию инкубировали 30 мин при 37 °С в растворе Тироде. Перед опытом клетки нагружали АФК-чувствительным зондом карбоксиметокси-2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетатом (*CDCF-DA*, 100 мкМ) в течение 40 мин и затем измеряли флюо-

ресцентный сигнал клеточной суспензии. Количество мертвых клеток в нейрональной суспензии измеряли с помощью иодистого пропидия (PI). Подготовленная суспензия была использована для исследования с помощью проточной цитометрии.

Определение внутриклеточного уровня АФК. Карбокси-2',7'-дихлордигидрофлюоресцеин диацетат (CDCF-DA) легко проникает через цитоплазматическую мембрану клетки, где накапливается и может ферментативно окисляться перекисью водорода до флюоресцирующего продукта карбокси-2',7'-дихлорфлюоресцеина (CDCF). Таким образом, клетки приобретают зеленое свечение, которое и используют для оценки накопления в них АФК.

Определение количества мертвых клеток проводили с помощью йодида пропидия, используя проточный цитометр EPICS XL фирмы Beckman Coulter (США) [8].

Пропидий йодид проникает только в мертвые клетки, имеющие мембранные дефекты, и прокрашивает нуклеиновые кислоты, образуя с ними стойкие комплексы. Таким образом, мертвые клетки имеют преимущественно красное свечение.

Физиологические тесты. В возрасте 4 нед подопытные животные были подвергнуты тестированию в «открытом поле». При этом в течение 3 мин поминутно регистрировали горизонтальную активность животных — количество пересеченных квадратов, вертикальную активность — количество стоек, количество

обследованных норок, характеризующее исследовательскую активность животных, число эпизодов груминга, выход в центр поля, количество болусов, характеризующие тревожность и эмоциональную активность животных.

Результаты и обсуждение

1. Влияние регуляторных пептидов на устойчивость крыс к воздействию острой сублетальной гипобарической гипоксии

Как видно из данных, представленных в табл. 1, дольше всего дыхательную активность в барокамере сохраняли крысы, получавшие инъекции пинеалона. Удовлетворительные результаты получены также при использовании вилона и эпиталона. Для животных, которым вводили пинеалон и эпиталон, были характерны наименьшие значения коэффициента реституции, что свидетельствует о лучшей их адаптации к гипоксическому воздействию.

Исходя из приведенных результатов, пинеалон был выбран в качестве наиболее перспективного протектора от гипоксии, в связи с чем в следующей серии экспериментов его антигипоксические свой-

Таблица 1

Влияние регуляторных пептидов на физиологические характеристики крыс, перенесших воздействие острой гипобарической гипоксии

Вводимое соединение	Время потери дыхания, с	Время восстановления позы, с	Время реституции, с	Коэффициент реституции (З/1)	Смертность, %	Искусственное дыхание, %
Натрия хлорид 0,9 %	72±10	126±21	202±32	2,8	10	30
Вилон	149±47 (<i>p</i> <0,08)	152±31	302±50 (<i>p</i> <0,08)	2,0	20	10
Везуген	88±9	111±16	194±24	2,2	10	20
Пинеалон	184±30 (<i>p</i> <0,01)	152±16	291±35 (<i>p</i> <0,1)	1,6	10	40
Эпиталон	150±38 (<i>p</i> <0,08)	103±28	185±33	1,2	20	0

Примечание. Критерий достоверности *r* указан по отношению к контрольной группе животных, получавших инъекции физиологического раствора

Таблица 2

Влияние гипобарической гипоксии на крыс, находящихся во втором триместре беременности

№ крысы	Длительность пребывания на высоте, с	Время восстановления позы, с	Время восстановления активности, с	Вводимое вещество	Кол-во животных в помете, шт.
Контрольная группа					
2	300	—	—	Натрия хлорид 0,9 %	—
7	300	—	—		9
8	285	297	238		10
10	300	—	—		—
Опытная группа					
1	61	80	140	Пинеалон	—
4	300	—	—		12
5	285	285	340		15
6	300	—	—		—
9	300	—	—		12

ства были исследованы на модели пренатальной гипобарической гипоксии.

Пренатальная гипоксия и вызываемый ею окислительный стресс оказывают долговременное отрицательное действие на весь организм и, особенно, на центральную нервную систему, приводя к множественным нарушениям, связанным с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) [9].

Эффект гипоксического воздействия представлен в табл. 2. Беременные крысы по чувствительности к гипоксии были разделены на две группы. Крысы 1-й группы характеризовались высокой чувствительностью к гипоксии, что проявлялось в остановке дыхания через 61–285 с после достижения заданного остаточного давления в барокамере. 2-я группа была представлена устойчивыми к гипоксии животными, сохранявшими дыхательную активность в барокамере на протяжении всего периода гипоксического воздействия. У чувствительных к гипоксии животных (1-я группа) наблюдалась также потеря позы продолжительностью 140–340 с.

В ходе сеанса гипоксии у животных, устойчивых к гипоксии (2-я группа), потери позы не наблюдалось. Заметный интерес представляют данные о влиянии пинеалона на активность антиоксидантных ферментов в мозгу и печени устойчивых и чувствительных к гипоксии крыс. Оказалось, что в ткани мозга устойчивых к гипоксии крыс активность супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы в два раза выше, чем у животных, чувствительных к гипоксии (рис. 1, а и 2, а). В печени же подопытных

животных подобной разницы в активности антиоксидантных ферментов между двумя группами не отмечалось; это соответствует представлениям о том, что мозг наиболее подвержен гипоксическому воздействию [9]. Вместе с тем, полученные нами данные отчетливо показали, что введение чувствительным к гипоксии животным пинеалона приводит к значительному повышению активности СОД в тканях мозга и печени (см. рис. 1, а, б), причем в мозговой ткани он достигает уровня, сопоставимого с таковым у животных, устойчивых к гипоксии. Активность ГП под влиянием пинеалона возрастает только у крыс, чувствительных к гипоксии (см. рис. 2, а). Характерно, что пинеалон не вызывает достоверных изменений в активности антиоксидантных ферментов в мозгу и печени крыс, устойчивых к гипоксии (см. рис. 2, а, б). Результаты исследования свидетельствуют о том, что у устойчивых к гипоксии крыс высокая активность наиболее значимых антиоксидантных ферментов СОД и ГП обеспечивает защиту от гипоксического воздействия и не нуждается в дополнительной стимуляции со стороны пинеалона и, возможно, других коротких регуляторных пептидов.

По результатам гипоксического воздействия крыс разделили на контрольную и подопытную группы, в каждой из которых были представлены как чувствительные, так и устойчивые к гипоксии крысы. Номера животных указаны в табл. 2. Животные контрольной группы (№ 2, 7, 8, 10) получали внутривенно инъекции физиологического раствора в течение 10 дней через день

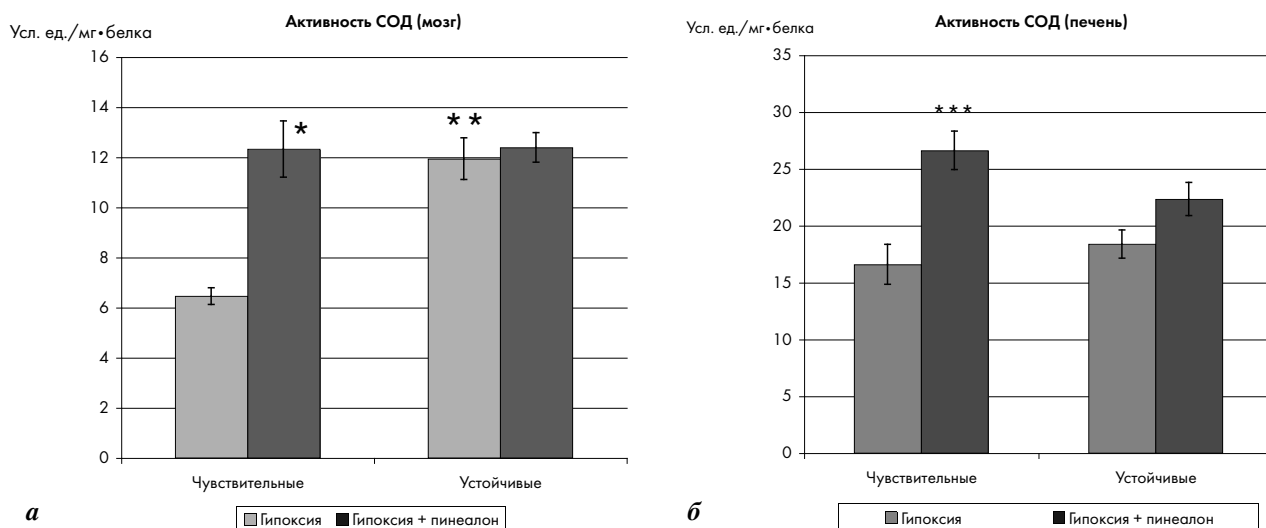


Рис. 1. Влияние пинеалона на активность супероксиддисмутазы в мозгу (а) и печени (б) чувствительных и устойчивых к гипоксии крыс

* Отличия между животными, чувствительными к гипоксии, и животными, чувствительными к гипоксии, получавшими пинеалон ($p < 0,01$)

** Отличия между чувствительными и устойчивыми к гипоксии животными ($p < 0,001$)

*** Отличия между животными, чувствительными к гипоксии, и животными, чувствительными к гипоксии, получавшими пинеалон ($p < 0,05$)

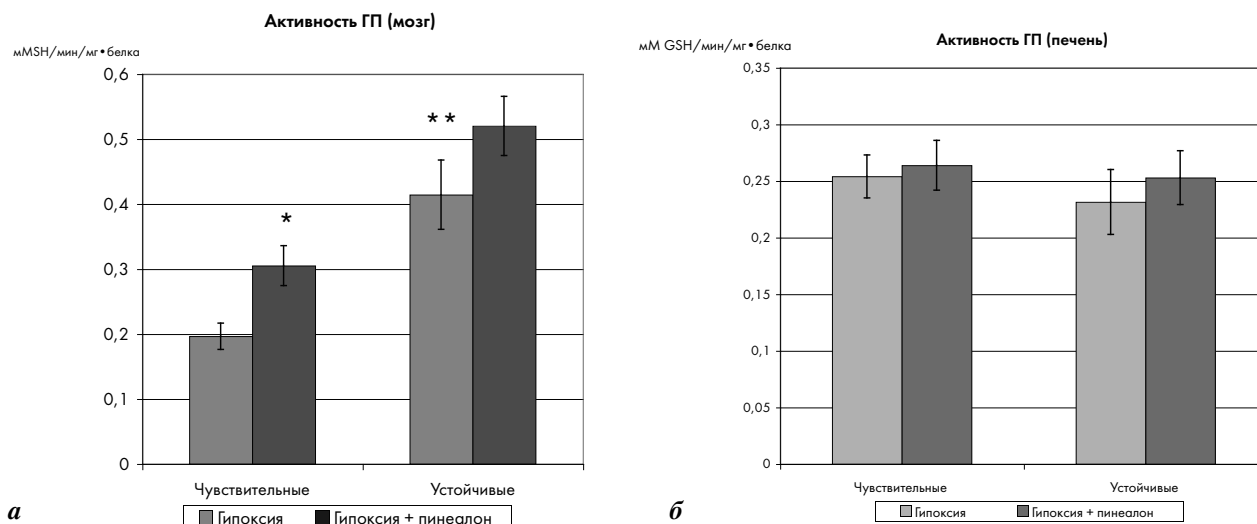


Рис. 2. Влияние пинеалона на активность глутатион-пероксидазы в мозгу (а) и печени (б) чувствительных и устойчивых к гипоксии крыс

* Отличия между животными, чувствительными к гипоксии, и животными, чувствительными к гипоксии, получившими пинеалон ($p < 0,05$)

** Отличия между чувствительными и устойчивыми к гипоксии животными ($p < 0,01$)

(всего 5 инъекций) из расчета 1 мл/кг массы тела. Животные подопытной группы (№ 1, 4, 5, 6, 9) получали пинеалон по такому же протоколу в дозе 10 мкг/кг массы тела при каждой инъекции. Объем раствора вводимого препарата соответствовал 1 мл/кг массы тела.

На 22–24-й день беременности в контрольной группе родили две из четырех самок, в подопытной группе — три из пяти. При этом количество потомства в помете у контрольных крыс было меньше, чем у крыс, получавших пинеалон (см. табл. 2). В то же время количество потомства в группе подопытных животных приближалось к нормальному физиологическому уровню, типичному для интактных животных (12–15 крысят в помете).

Потомство, полученное от животных обеих групп, было исследовано в дальнейшем с помощью цитометрических и физиологических тестов.

2. Влияние пинеалона на цитометрические характеристики нейронов мозжечка потомства крыс, подвергнутого гипоксическому воздействию

Проведенные эксперименты показали, что инкубация нейронов с перекисью водорода (20 мМ, в течение 20 мин) вызывала резкое увеличение количества свободных радикалов в нейронах всех групп.

Данные, характеризующие гибель нейронов при их инкубации с H_2O_2 и $NMDA$, представлены на рис. 3, а, б. Инкубация клеток с перекисью водорода во всех случаях приводила к гибели нейронов. Однако количественно смертность клеток существенно различалась: в группе контрольных животных наблюдалось двукратное увеличение ги-

бели клеток, вызываемое перекисью водорода, а в группе подопытных животных рост мертвых клеток наблюдался лишь на уровне 40%. Исходный уровень мертвых нейронов в первичной культуре этих клеток, выделенных из мозжечка животных, леченных пинеалом, также был почти вдвое ниже. Таким образом, клетки, выделенные из мозжечка животных, рожденных от крыс, получавших пинеалон, в условиях воздействия H_2O_2 , демонстрируют лучшую выживаемость, чем полученные от контрольных животных, не получавших пинеалон. Сходная тенденция наблюдалась и у клеток, подвергнутых воздействию $NMDA$, хотя $NMDA$ вызывал меньшую гибель нейрональных клеток. Однако и в этом случае предварительное введение пинеалона приводило к смягчению токсического действия $NMDA$. Исследование уровня АФК в тестируемых клетках выявило, что гипоксия приводит к резкому (почти в 3 раза) увеличению стационарного уровня АФК в нейронах. На этом фоне инкубация нейронов с перекисью водорода (20 мМ в течение 20 мин) вызывает дополнительный прирост количества свободных радикалов, который мало изменяется в образцах, полученных из мозжечка подопытных животных. В то же время инкубация с $NMDA$ (1 мМ в течение 40 мин) вызывала одинаковый рост уровня свободных радикалов во всех группах. Однако $NMDA$ не вызывал роста АФК в «гипоксических» нейронах контрольных животных, а нейроны подопытных животных, хотя и обладали высоким исходным уровнем АФК, отвечали понижением уровня свободных радикалов при активации $NMDA$ -рецепторов (рис. 4). Таким образом, можно заключить, что защита клеток от

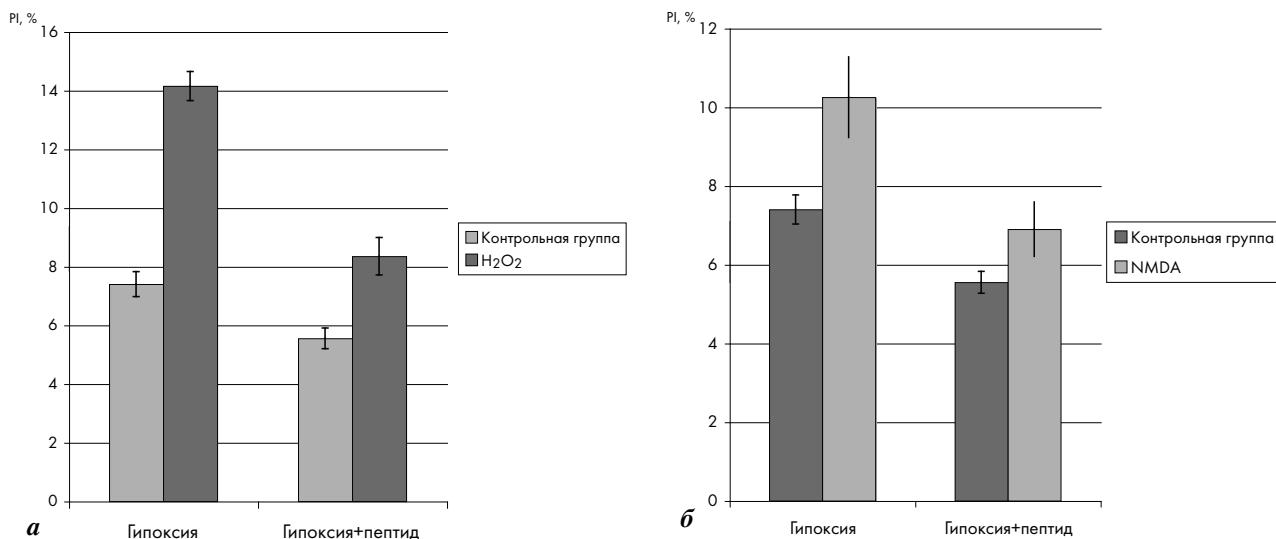


Рис. 3. Доля мертвых клеток в первичной культуре нейронов мозжечка крыс в разных условиях (здесь и на рис. 4: инкубация с 20 мМ перекиси водорода (а) — 20 мин, с 1 мМ NMDA (б) — 40 мин)

гибели осуществляется пинеалоном не по пути прямого ограничения продукции АФК, а по иному механизму, возможно связанному с повышением устойчивости мембран, как это наблюдалось нами ранее в модельных экспериментах по осмотическому гемолизу эритроцитов.

3. Влияние пинеалона на поведенческие реакции потомства крыс, подвергнутых гипоксическому воздействию

У потомства чувствительных к гипоксии крыс, которым вводили пинеалон, горизонтальная активность была достоверно выше, чем у крыс, подвергшихся гипоксии и не получавших этого пептида. У потомства устойчивых к гипоксии крыс, получавших пинеалон, горизонтальная активность также была выше, чем у крыс, подвергшихся гипоксии и не получавших этого пептида (рис. 5).

У потомства животных, устойчивых к гипоксии, вертикальная активность была достоверно выше, чем у животных, чувствительных к гипоксии; пинеалон еще более повышал этот параметр в обеих группах (рис. 6).

Исследовательская активность (обследование норок) в группах крыс, чувствительных

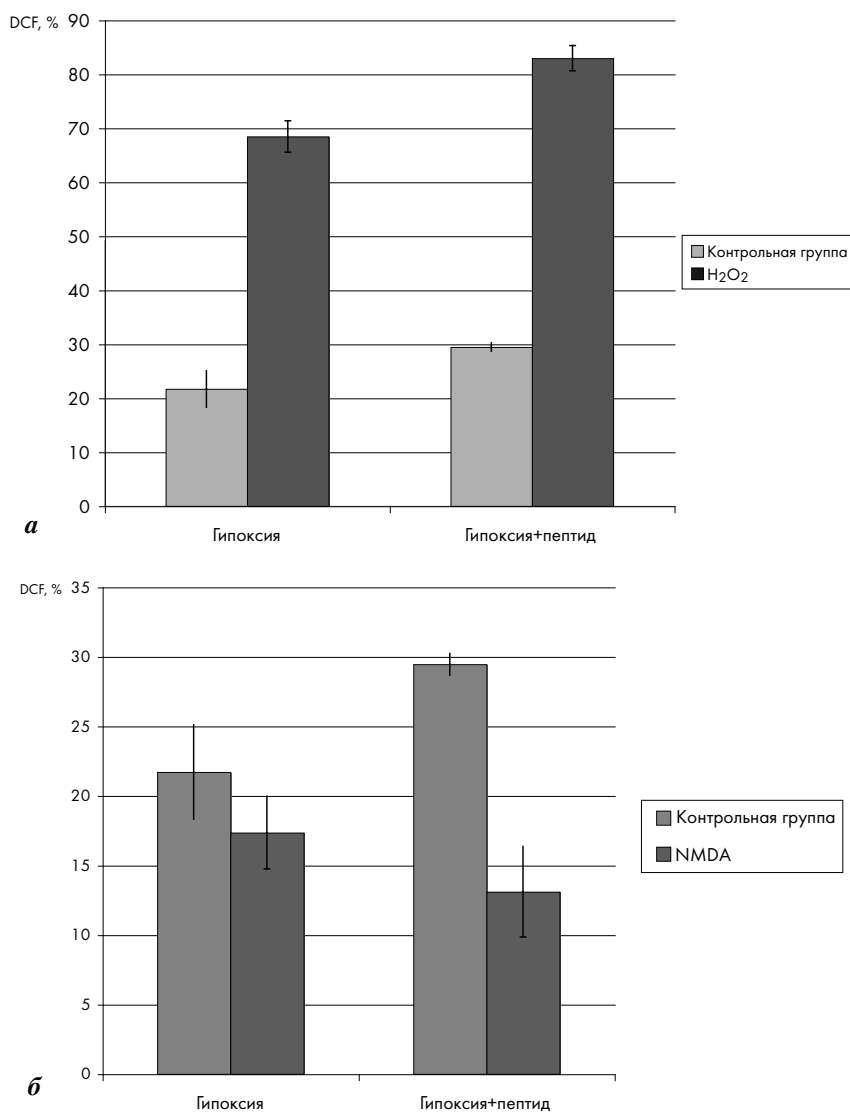


Рис. 4. Уровень активных форм кислорода в первичной культуре нейронов при инкубации с перекисью водорода (а) или NMDA (б)

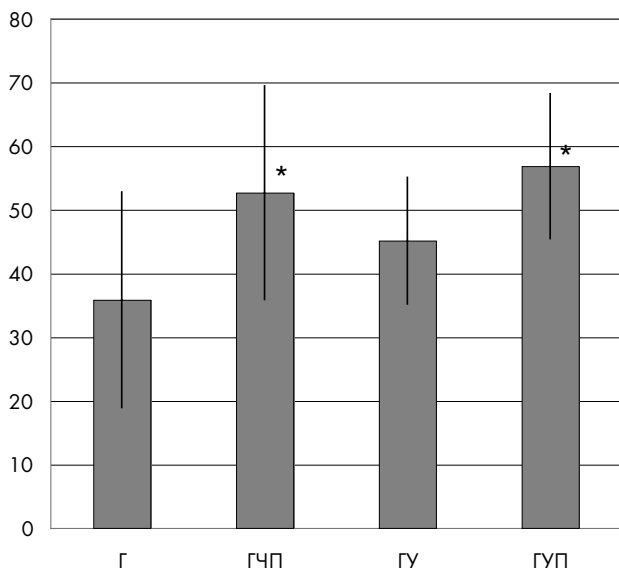


Рис. 5. Влияние пренатального введения пинеалона на горизонтальную активность в тесте «открытое поле» животных, перенесших пренатальную гипоксию.

По оси ординат — количество пересеченных квадратов

Здесь и на рис. 6–10: Г — чувствительные к гипоксии крысы, контрольная группа; ГЧП — чувствительные к гипоксии крысы, получавшие пинеалон; ГУ — устойчивые к гипоксии крысы; ГУП — устойчивые к гипоксии крысы, получавшие пинеалон

* $p < 0,05$ — статистически достоверное отличие от данных контрольной группы

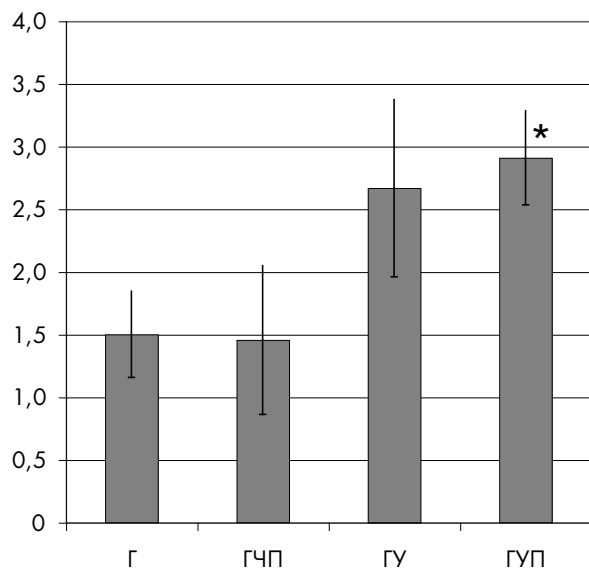


Рис. 7. Влияние пренатального введения пинеалона на частоту обследования норок в тесте «открытое поле» животными, рожденными от крыс, подвергшихся гипоксии

По оси ординат — количество обследованных норок

к гипоксии, была ниже, чем у устойчивых крыс. Пинеалон влиял на этот параметр только у крыс, устойчивых к гипоксии (рис. 7).

Потомство животных, устойчивых к гипоксии, характеризовалось повышенной тревожностью и

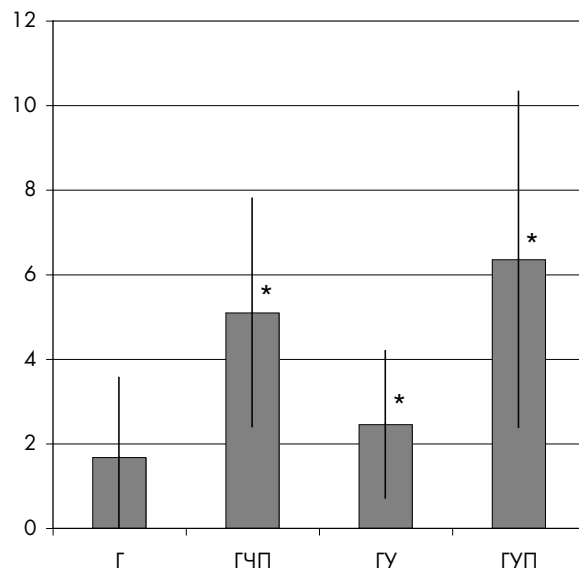


Рис. 6. Влияние пренатального введения пинеалона на вертикальную активность в тесте «открытое поле» животных, рожденных от крыс, подвергшихся гипоксии.

По оси ординат — количество стоек

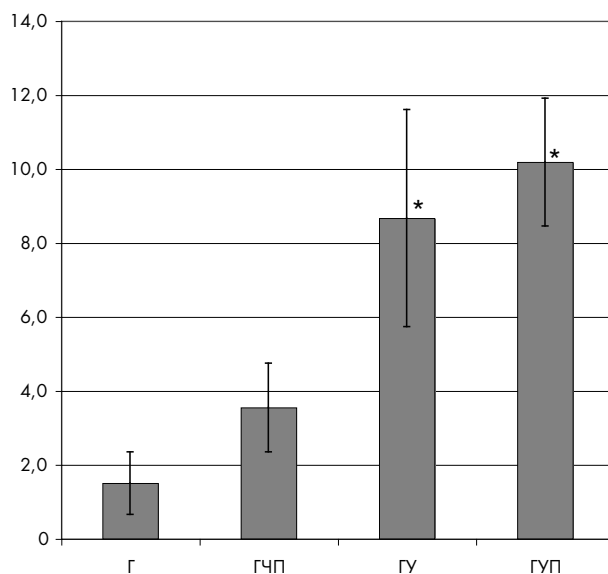


Рис. 8. Влияние пренатального введения пинеалона на частоту груминга в тесте «открытое поле» у крысят, рожденных от крыс, подвергшихся гипоксии

По оси ординат — число эпизодов груминга

эмоциональностью, о чем свидетельствуют данные по грумингу (рис. 8) и количеству болюсов (рис. 9). Пинеалон не оказывал заметного влияния на эти показатели. Однако количество выходов в центр поля, также свидетельствующее о «смелости» животных, обусловленной уровнем их тревожности, показывает, что наиболее тревожным было потомство чувствительных к гипоксии животных (рис. 10).

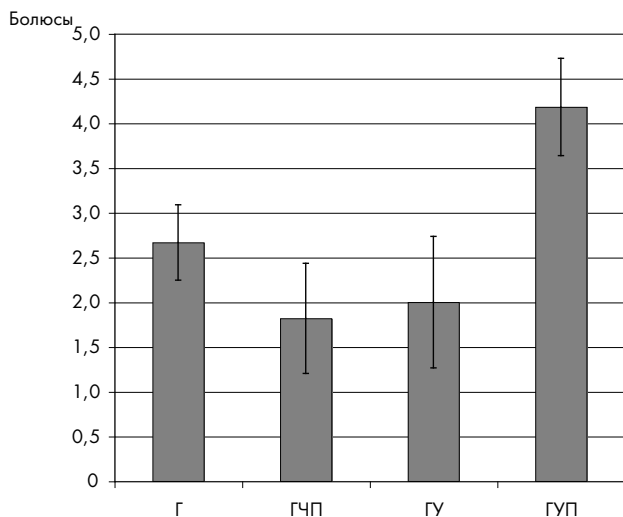


Рис. 9. Влияние пренатального введения пинеалона на частоту актов дефекации (болусы) в тесте «открытое поле» у животных, перенесших пренатальную гипоксию

По оси ординат — количество болусов

Выводы

Введение вилонина, везугена, эпипалона, и пинеалона в дозе 10 мг/кг веса крысам перед созданием гипобарической гипоксии обеспечивает частичную защиту мозга от вызываемого гипоксией окислительного стресса. Наиболее эффективным при этом способе введения является пинеалон.

Введение пинеалона (5 раз в дозе 10 мг/кг) беременным крысам после сеанса гипобарической гипоксии повышает активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в ткани мозга и печени устойчивых к гипоксии животных и обеспечивает защиту потомства от последствий гипоксической атаки в развивающемся мозге.

Защитный эффект пинеалона выражается в увеличении устойчивости нейронов к индуцируемому окислительному стрессу, а также в улучшении показателей поведения животных в тесте «открытое поле».

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: Фолиант, 2000.

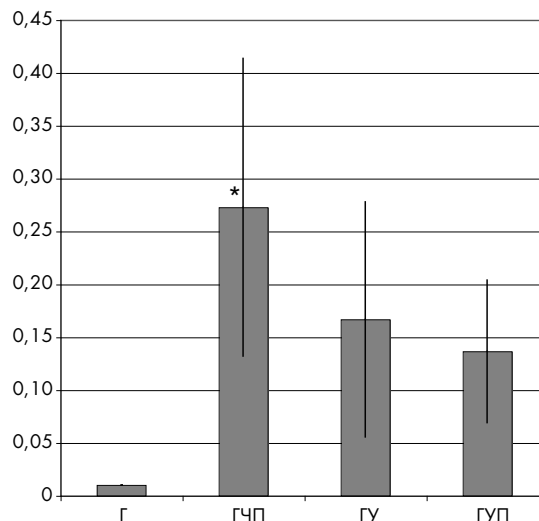


Рис. 10. Влияние пренатального введения пинеалона на частоту выходов в центр открытого поля животными, перенесшими пренатальную гипоксию

По оси ординат — количество выходов в центр поля

2. Козина Л. С. Антиоксидантное действие пептидных препаратов эпифиза и мелатонина // Вестн. СПб ГМА им. Мечникова. 2007. № 1(8). С. 140–143.

3. Козина Л. С. Влияние биологически активных тетрапептидов на свободнорадикальные процессы // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 143, № 6. С. 690–692.

4. Козина Л. С., Арутюнян А. В., Стволинский С. Л. и др. Регуляторные пептиды защищают нейроны мозга от гипоксии в экспериментах in vivo // Докл. АН. 2008. Т. 418, № 3. С. 1–4.

5. Федорова Т. Н., Маклецова М. Г., Куликов А. В. и др. Карнозин защищает от окислительного стресса, вызванного пренатальной гипоксией // Докл. АН. 2006. Т. 48. С. 1–4.

6. Хавинсон В. Х., Баринин В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.

7. Boldyrev A., Bulygina E., Carpenter D., Schoner W. Glutamate receptors communicate with Na/K-ATPase in rat cerebellum granule cells // J. molec. Neurosci. 2003. Vol. 21. P. 213–222.

8. Boldyrev A. A., Song R., Dyatlov V. A., and Lawrence A. D. Neuronal cell death and reactive oxygen species // Cell. molec. Neurobiol. 1999. Vol. 20. P. 433–449.

9. Kozina L. S., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland // Arch. Gerontol. Geriatr., Suppl. 1. 2007. P. 213–216.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 61–67

L. S. Kozina

INVESTIGATION OF ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF SHORT REGULATORY PEPTIDES

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: milakozina@mail.ru

The data presented suggest that short regulatory peptides (vilon, epitalon, vesugen and pinealon) have manifested the antihypoxic properties in the model of hypobaric hypoxia. Pinealon (*Glu-Asp-Arg*) has the most pronounced effect among them. The capability of pinealon to increase the neuronal resistance to hypoxic stress in experiments with prenatal hypoxia has a complex nature. It is based not so much on the inhibition of ROS increase in cells in response to stress as on stimulation of internal antioxidative enzyme system and possibly limiting the excitotoxic effect of *N*-methyl-*D*-aspartate.

Key words: hypobaric hypoxia, pinealon, prenatal oxidative stress, resistance to hypoxia

Л. С. Козина¹, А. В. Арутюнян¹, С. Л. Стволинский², В. Х. Хавинсон¹

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO*

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: milakozina@mail.ru; ² Научный центр неврологии РАМН, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80; stvolinsky@mail.ru

Проведено сравнительное исследование биологических эффектов коротких пептидов (пинеалона, везугена, вилона и эпیتالона) на различных моделях в опытах *in vitro*. Изучены прямая антиоксидантная активность исследуемых соединений, их влияние на индуцированное окисление липопротеинов плазмы крови, скорость осмотического гемолиза эритроцитов и образование активных форм кислорода гранулярными клетками мозжечка крыс. В качестве препаратов сравнения были использованы равные концентрации нейропептида карнозина и проникающего через клеточную мембрану антиоксиданта *N*-ацетилцистеина. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые короткие пептиды оказывают прямое антиоксидантное действие лишь при использовании высоких (миллимолярных) концентраций, но способны ограничивать процессы перекисного окисления, вероятно, модифицируя структуру липопротеиновых комплексов. Они способны также повышать устойчивость мембран эритроцитов к осмотическому гидролизу. Установлено также их стимулирующее влияние на стационарный уровень активных форм кислорода в изолированных гранулярных клетках мозжечка, наряду со снижением доли погибших клеток в популяции нейронов. Полученные данные дают основание полагать, что исследованные короткие пептиды могут оказаться перспективными биорегуляторами апоптоза/некроза.

Ключевые слова: короткие пептиды, антиоксидантная активность, активные формы кислорода, осмотический гемолиз, окислительный стресс, нейрональные клетки

Биологически активные пептиды эндогенного происхождения можно рассматривать как перспективные средства для повышения сопротивляемости организма человека к экстремальным воздействиям, профилактики преждевременного старения и возрастной патологии. Пептидные биорегуляторы эффективны в чрезвычайно низких концентрациях, обладают высокой избирательностью и полифункциональностью, не вызывают побочных эффектов и легко расщепляются в тканях без образования токсических продуктов [1, 5, 7].

Одним из наиболее важных механизмов реализации эффекта биологически активных пептидов является их влияние на интенсивность свободно-

радикального окисления в органах и тканях [8]. Известно, что окислительный стресс, характеризующийся дисбалансом между уровнем образующихся в тканях активных форм кислорода и активностью антиоксидантных систем, является важным патогенетическим фактором в развитии сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний.

Пептидные биорегуляторы, в том числе нейропептиды, обладающие антиоксидантной активностью, хотя и не являются препаратами для лечения специфических патологических состояний, их применение может быть эффективным способом коррекции различных патологий. Однако терапевтическое применение природных пептидных биорегуляторов ограничено проблемами ГЭБ, относительной быстротой их распада и иммунным ответом организма. Для преодоления этих трудностей разработана методология выявления комплексных полипептидных препаратов (цитомединов), включающая определение аминокислотного состава нейропептидов, сохраняющих специфическую активность, их идентификацию и последующий синтез аналогов активных фрагментов, так называемых коротких пептидов [11].

К числу коротких пептидов, обладающих антиоксидантной активностью и выполняющих ряд регуляторных функций в организме, относятся вилон (*Lys-Glu*), везуген (*Lys-Glu-Asp*), эпیتالон (*Ala-Glu-Asp-Gly*) и пинеалон (*Glu-Asp-Arg*), синтезированные на основании аминокислотного анализа цитомединов тималина, вазаламина и эпیتالона [9, 11].

В данной работе для выяснения молекулярных механизмов действия этих соединений нами было проведено их сравнительное исследование в экспериментах *in vitro*. В качестве препаратов сравнения были использованы природные модуляторы устойчивости клеточных структур карнозин [2] и *N*-ацетилцистеин [14].

Материалы и методы

Вилон, везуген, эпیتالон и пинеалон были синтезированы в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Карнозин был приобретен у фирмы «Hamari Chemicals Ltd.» (Япония), 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил, пропиций йодид, *N*-ацетилцистеин (*NAC*), *HEPES*, *DCFH₂DA*, *FeSO₄*, *H₂O₂* — у фирмы «Sigma-Aldrich» (США).

Прямую антиоксидантную активность исследуемых соединений оценивали по их способности восстанавливать стабильный радикал 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил (ДФПГ) [10, 13]. Эффекты коротких пептидов на индуцированное окисление липопротейнов, которые выделяли из плазмы крови здоровых доноров, измеряли с помощью *Fe²⁺*-индуцированной хемолюминесценции [15]. Исследуемые вещества с исходной концентрацией 10 мМ, приготовленные на *HEPES*-буфере (10 мМ, pH 7,4), вносили в пробу перед добавлением железа до конечной концентрации 0,5 или 1,0 мМ. Для регистрации хемолюминесценции использовали хемолюминометр LKB-1251 (Швеция).

Мембраностабилизирующее действие исследовали на модели осмотического гемолиза эритроцитов [12]. Исследуемые вещества в конечной концентрации 1–5 мМ инкубировали с цельной кровью (стабилизированной 3,8% цитратом натрия) в течение 30 мин, после чего добавляли в кювету, содержащую 1 мл физиологического раствора. После регистрации исходной оптической плотности в кювету добавляли 1,2 мл воды, регистрируя гемолиз, вызванный снижением осмотичности среды, на спектрофотометре ($\lambda=660$ нм), снабженным цифровым преобразователем.

Действие исследуемых соединений на образование активных форм кислорода гранулярными клетками мозжечка крыс исследовали методом проточной цитометрии [3]. Использовали первичную культуру нейронов, выделенную из 9-дневных крыс линии Вистар. Клетки получали путем обработки измельченного мозжечка в растворе Тироде с 0,2% диспазой — коллагеназой для разрушения межклеточных контактов (30 мин при 33°C) с последующим отмыванием кусочков ткани, их взмучиванием и фильтрованием полученной суспензии через тефлоновый фильтр с размером пор 50 мкм. Полученная суспензия содержала около 2 млн клеток в 1 мл. Цитометрический анализ проводили на приборе FacStar («Becton Dickinson», США), исследуя популяцию *NMDA*-чувствительных клеток, которую выделяли гейтом, соответствующим размеру гранулярных клеток (около 10 мкм).

Исходные вещества в концентрации 10 мМ были растворены в буфере *HEPES* (10 мМ, pH 7,4), карнозин и *NAC* растворяли в воде и доводили pH до 7,4. Все вещества использовали в конечной концентрации 1 мМ, добавляя их к клеткам непосредственно после выделения. После 120 мин преинкубации клетки нагружали в течение 40 мин при 37°C флуоресцентным красителем *DCFH₂DA* в конечной концентрации 0,1 мМ для определения активных форм кислорода. Затем клетки стимулировали *H₂O₂* (10 мМ) в течение 30 мин при 37°C. За 1 мин до измерения флуоресценции к суспензии клеток добавляли пропиций йодид в конечной концентрации 10 мкг/мл для оценки доли нежизнеспособных клеток (имеющих повреждения

клеточной мембраны). Полученные результаты анализировали с помощью компьютерной программы WinMDI 2.7. Статистическую обработку данных проводили, используя пакет программ «BIOSTAT» [4].

Результаты и обсуждение

Исследование прямой антиоксидантной активности коротких пептидов

Результаты анализа антирадикальной активности исследуемых соединений приведены в табл. 1. Как видно из представленных данных, *NAC* уменьшает оптическую плотность проб, содержащих ДФПГ, проявляя сильное антиоксидантное действие уже в концентрации 0,25 мМ. Карнозин в этой системе выступает как слабый антиоксидант. Ни один из исследуемых коротких пептидов, за исключением эпیتالона, не обладает способностью тушить ДФПГ-радикал. Действие эпیتالона проявляется еще слабее по сравнению с карнозином. Везуген и пинеалон даже несколько увеличивают оптическую плотность проб, что может служить косвенным указанием на возможность их взаимодействия с ДФПГ с образованием промежуточных продуктов. Условно эта способность, наиболее заметная в случае везугена, может быть названа «прооксидантной». Природа такой активности остается неизвестной.

Таблица 1

Антирадикальная активность регуляторных пептидов

Вещество	Концентрация, мМ	ΔA , мкмоль ($M \pm m$)
<i>N</i> -ацетилцистеин	0,25	-0,401±0,015
	0,50	-0,754±0,014
	1,0	-0,884±0,014
Карнозин	0,50	-0,006±0,001
	1,0	-0,013±0,001
Вилон	0,50	+0,030±0,003
	1,0	+0,001±0,0005
Эпیتالон	0,50	-0,006±0,001
	1,0	-0,004±0,001
Везуген	0,25	+0,078±0,005
	0,50	+0,120±0,004
	1,0	+0,553±0,017
Пинеалон	0,50	+0,015±0,001
	1,0	+0,073±0,008

Примечание. Приведены данные сравнительного действия *N*-ацетилцистеина, карнозина, вилона, эпیتالона, везугена и пинеалона на изменение оптической плотности пробы в присутствии стабильного радикала ДФПГ

Влияние исследуемых соединений на параметры Fe^{2+} -индуцированной хемолуминесценции (ХЛ) липопротеинов сыворотки крови здоровых доноров (% по отношению к контролю)

Вещество	Концентрация вещества в пробе, мМ	Параметры Fe^{2+} -индуцированной ХЛ			
		$h, \%$	$\tau, \%$	$H, \%$	Скорость окисления, %
Карнозин	0,5	53±6	133±8	94±6	75±10
	1	40±5	189±9	88±8	66±8
Вилон	0,5	66±6	93±10	92±7	86±6
	1	43±4	120±11	87±6	78±6
Эпиталон	0,5	69±6	116±9	94±6	83±7
	1	49±4	120±10	97±8	77±5
Везуген	0,5	54±4	100±8	94±5	92±6
	1	50±6	100±8	104±11	75±5
Пинеалон	0,5	54±4	105±10	94±9	81±5
	1	50±6	111±12,0	88±8,5	75±7

Исследование действия коротких пептидов на Fe^{2+} -индуцированное окисление липопротеинов плазмы крови человека

Как было определено нами в специальных экспериментах, результаты которых представлены в табл. 2, сами исследуемые вещества не подвергаются окислению в данных условиях, так что изменения, наблюдаемые в их присутствии, отражают их прямое действие на окисление липидного материала. Внесение $FeSO_4$ в кювету, содержащую порцию липопротеинов, инициирует быструю вспышку хемолуминесценции, пропорциональную количеству преобразованных гидроперекисей липидов (h), ее величина уменьшается в присутствии антиоксидантов, способных взаимодействовать с гидроперекисями (рис. 1). Последующая лаг-фаза (τ) характеризует собственный антиоксидантный потенциал системы (АОП), который исчерпыва-

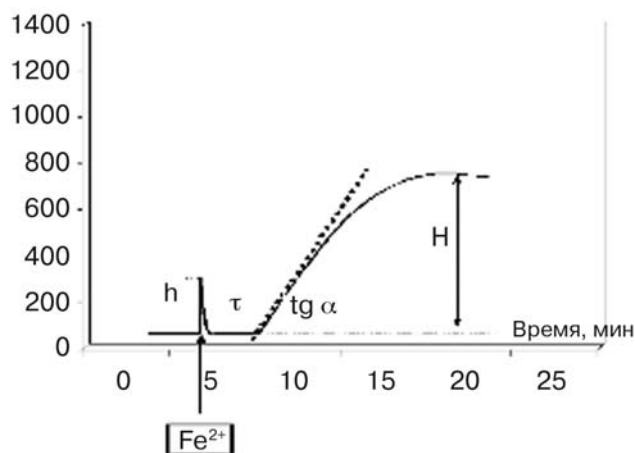


Рис. 1. Пример регистрации хемолуминесценции при окислении липопротеинов человека, индуцированном 5 мМ сернокислого железа

ется по мере превращения двухвалентного железа в трехвалентное. После истощения собственного АОП вспыхивает волна хемолуминесценции с максимальной величиной вспышки H , и скорость этого процесса отражает скорость окисления липидного материала [15]. Величина латентного периода τ тем больше, чем выше АОП системы. При этом, как правило, более высокий АОП коррелирует с более низкой скоростью окисления [6].

Из приведенных результатов (см. табл. 2) видно, что исследуемые соединения в разной степени влияют на окисляемость липопротеинов. Эффект вилона и эпиталона несколько слабее эффекта карнозина, а везуген лишь незначительно снижает скорость окисления, практически не влияя на величину τ . В то же время, все исследованные соединения способны эффективно связывать гидроперекиси липидов дозозависимым способом, что отражается в снижении величины h . Полученные результаты указывают на наличие у исследуемых соединений способности препятствовать окислительному повреждению липидов. С учетом того, что исследуемые соединения не проявляют способности нейтрализовать радикальные молекулы (см. табл. 1), их эффект можно объяснить стабилизирующим влиянием на структуру липопротеинов.

Исследование влияния коротких пептидов на скорость осмотического гемолиза эритроцитов

Исследуемые соединения по-разному влияли на протекание осмотического гемолиза эритроцитов крыс. *NAC* вообще не оказывал влияния на осмотический гемолиз, что закономерно, поскольку в развитии осмотической неустойчивости свободно-радикальные процессы не вовлекаются. Карнозин

понижал скорость гемолиза на 35–40% уже в концентрации 0,4 мМ, что объясняется его мембранопротекторными свойствами (данные не приведены). Все исследованные короткие пептиды проявляли двойной эффект: при концентрациях 1–2 мМ они несколько увеличивали скорость гемолиза эритроцитов крысы, а при повышении концентрации стимулирующий эффект сменялся подавлением процесса гемолиза (рис. 2, а).

Сходные эффекты исследуемых соединений наблюдались и на эритроцитах человека: при концентрации, равной 3,0 мМ, исследуемые соединения повышали скорость гемолиза (особенно выраженным — в 2,5 раза по сравнению с контролем — было действие эпیتالона), тогда как повышение концентрации до 5,0 мМ вызывало противоположное действие — возрастание устойчивости эритроцитов к осмотическому гемолизу (см. рис. 2, б). Полученные результаты указывают на наличие у исследуемых соединений мембранопротекторных свойств, не связанных с прямой антиоксидантной активностью.

Исследование действия коротких пептидов на нейрональные клетки

Использование метода проточной цитометрии позволило оценить влияние исследуемых соединений на состояние гранулярных клеток мозжечка крыс и генерацию ими активных форм кислорода в условиях окислительного стресса, вызываемого перекисью водорода. Действие коротких пептидов в условиях индукции АФК проявляется различным образом (табл. 3).

Прединкубация клеток с 10 мМ H_2O_2 в течение 190 мин вызывала увеличение внутриклеточного уровня АФК в 7 раз. В присутствии карнозина увеличение уровня АФК происходило гораздо слабее (только в 4 раза), что указывает на то, что карнозин выступает как антиоксидант прямого действия, препятствуя накоплению АФК. НАС в этой же концентрации был гораздо менее эффекти-

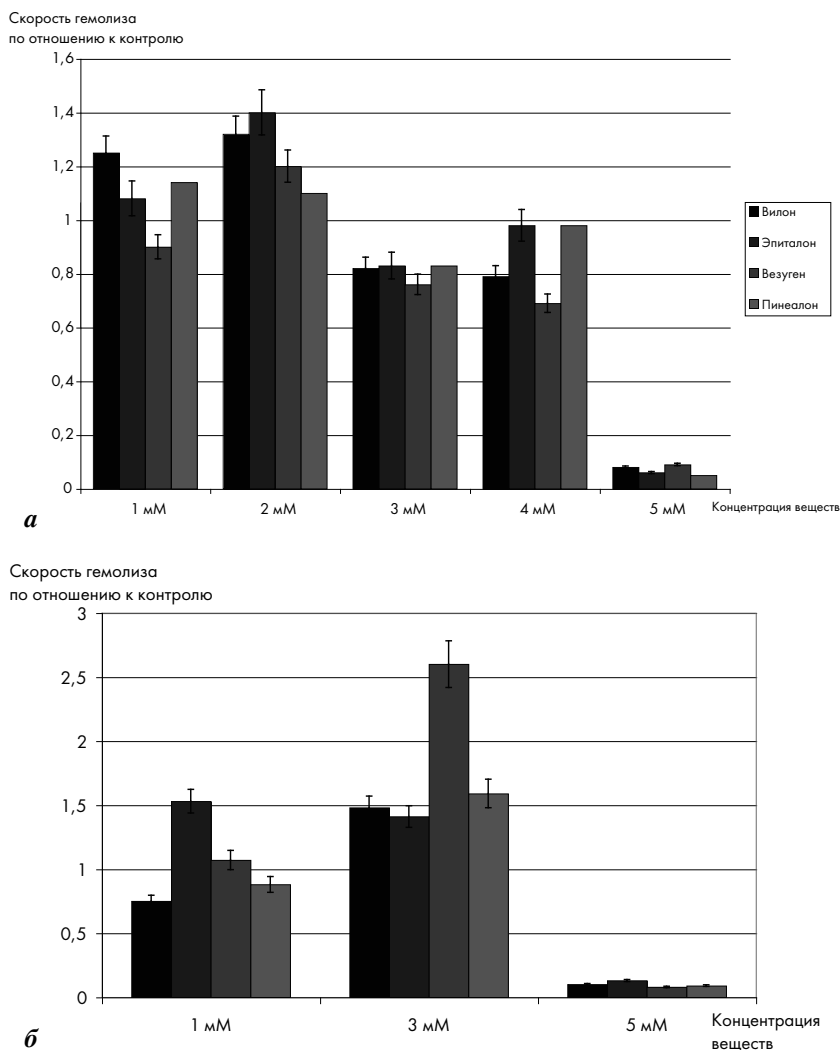


Рис. 2. Влияние коротких пептидов на скорость осмотического гемолиза эритроцитов крысы (а) и человека (б)

вен, чем карнозин. Вилон сам по себе вызывал увеличение внутриклеточного уровня АФК (в 1,6 раз по сравнению с контролем). На этом фоне, тем не менее, наблюдалось некоторое ограничение роста АФК под действием перекиси (на 16%). Эпиталон вызывал наиболее значительное увеличение внутриклеточного уровня АФК, сравнимое с тем, что вызывается перекисью водорода (в 6,6 раз по сравнению с контролем). Добавление 10 мМ H_2O_2 на этом фоне не приводило к дополнительному росту АФК. Везуген увеличивал исходный уровень АФК в 2 раза, и на его фоне происходило дальнейшее увеличение уровня АФК в ответ на преинкубацию с 10 мМ H_2O_2 (в 1,4 раза). Пинеалон увеличивал исходный уровень АФК в 2,5 раза, на его фоне происходило дальнейшее увеличение уровня АФК в ответ на преинкубацию с 10 мМ H_2O_2 (в 2 раза), однако достигаемое значение было ниже контрольного (на 32%).

Сравнение действия исследуемых соединений на уровень АФК в нейронах крыс

Используемое соединение	Флюоресценция DCF, отн. ед.		Флюоресценция DCF, % по отношению к контролю		Количество мертвых клеток, %	
	без H ₂ O ₂	с добавлением H ₂ O ₂	без H ₂ O ₂	с добавлением H ₂ O ₂	без H ₂ O ₂	с добавлением H ₂ O ₂
Контроль (без добавок)	21,6±2,0	158,7±14,6	100	100	9,6	15,0
Карнозин, 1 мМ	23,2±1,9	105,3±8,9*	108	66	4,3	6,5
НАС, 1 мМ	21,9±3,1	127,6±5,1	101	80	5,5	15,2
Вилон, 1 мМ	34,9±3,0*	134,5±9,1	161	84	6,4	10,2
Эпиталон, 1 мМ	144,0±9,8**	131,1±12,5	666	83	10,9	5,5
Везуген, 1 мМ	41,5±4,1*	221,7±12,5*	192	140	6,0	2,4
Пинеалон, 1 мМ	54,2±3,9*	108,6±3,0	250	68	6,5	3,1

* $p < 0,005$ ** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Таким образом, исследуемые КП увеличивали продукцию АФК в клетках. На этом фоне эффективность индукции АФК перекисью водорода снижалась пинеалоном на 32%, вилонем и эпиталоном — на 20%. Везуген увеличивал индуцированный перекисью водорода уровень АФК на 40%. Полученные результаты подтверждают наличие «прооксидантной составляющей» в механизме действия исследуемых пептидов на нейрональные клетки.

Действие перекиси водорода на фоне везугена и пинеалона сопровождалось уменьшением количества нейронов в анализируемом гейте на 40–50%, хотя доля мертвых клеток в анализируемой популяции снижалась. Полученные результаты позволяют предполагать способность регуляторных пептидов вовлекаться в механизм регуляции процессов апоптоза—некроза нейронов головного мозга в условиях индуцированного перекисного окисления липидов. При этом можно ожидать, что в условиях *in vivo* их эффективные концентрации при направленном действии на мозг могут быть значительно ниже, чем в модельных экспериментах.

Выводы

При определении прямой антиоксидантной активности тестируемых соединений вилон и эпиталон не проявляли способности к взаимодействию с химическим радикалом ДФПГ, что позволяет классифицировать их как соединения, не обладающие прямой антиоксидантной активностью (в противоположность карнозину и НАС). В присутствии везугена и пинеалона наблюдалось некоторое увеличение оптической плотности проб при добавлении ДФПГ, что может быть связано с их прооксидантной активностью.

Исследование индуцированного окисления липопротеинов плазмы крови человека с помощью хемолюминесцентной пробы показало, что короткие пептиды способны защищать липопротеиновые комплексы от Fe-индуцированного окисления, причем вилон и эпиталон обеспечивали заметное увеличение резистентности к окислению (удлиняя лаг-период развития хемолюминесценции, τ), а везуген и пинеалон существенно снижали скорость окислительного процесса. Эти данные указывают на то, что короткие пептиды способны осуществлять защиту надмолекулярных комплексов не по принципу антиоксидантного действия, а за счет их структурных перестроек.

Вилон, везуген, эпиталон и пинеалон примерно в равной степени подавляли осмотический гемолиз эритроцитов крысы и человека, хотя этот защитный эффект проявлялся при высоких (5 мМ) концентрациях. Протекторная активность исследуемых соединений была приблизительно равноценной.

Эффект коротких пептидов проявлялся также и на изолированных гранулярных клетках мозжечка. Вилон, везуген и пинеалон увеличивали стационарный уровень активных форм кислорода в клетках на 61–155%, на этом фоне перекись водорода не только не вызывала роста внутриклеточного уровня АФК, но и приводила к понижению уровня радикалов в нейронах. При этом эти вещества, подобно карнозину, вызывали уменьшение доли мертвых клеток в гейте исследуемых нейронов. Эпиталон вызывал наибольшее увеличение (в 6,6 раза) уровня АФК в нейронах, хотя не влиял на гибель нейронов.

Литература

1. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П. Нейропептиды // В кн: Нейрохимия. М., 1996. С. 298–234.

2. Болдырев А. А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. М.: «Диалог-МГУ», 1999.
3. Болдырев А. А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса // Биохимия. 2000. Т. 65. С. 981–990.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). М.: Издательский дом «Практика», 1999.
5. Гомазков О. А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: Икар, 2006.
6. Федорова Т. Н., Реброва О. Ю., Ларский Э. Г. Модификация метода определения активности процессов перекисного окисления // Лаб. дело. 1991. № 3. С. 37–39.
7. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: Фолиант, 2001.
8. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
9. Цитогены. Биологически активные добавки к пище. Метод. реком. / Под ред. чл.-кор. РАМН проф. В. Х. Хавинсона. СПб., 2006.
10. Brasnod-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity // Lebens.-Wiss. Technol. 1995. V. 28. S. 25–30.
11. Khavinson V. Kh. Peptides and aging // Neuroendocrin. Letters. 2002. Vol. 23, Suppl.3.
12. Pribush A., Meyerstein D., Meyerstein N. Kinetics of erythrocyte swelling and membrane whole formation in hypotonic media // Biochim. biophys. Acta. 2002. Vol. 1558. P. 119–132.
13. Schlesier K., Harwat M., B hm V., Bitsch R. Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods // Free Radic. Res. 2002. Vol. 36. P. 177–187.
14. Stolarek R., Bialasiewicz P., Nowak D. N-Acetylcysteine Effect on the Luminol-dependent Chemiluminescence Pattern of Reactive Oxygen Species Generation by Human Polymorphonuclear Leukocytes // Pulmonary Pharm. Therap. 2002. Vol. 15. P. 385–392.
15. Vladimirov Y. Studies of antioxidants with chemiluminescence. // In: Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants. Molecular Mechanisms and Health Effects / Packer L., Traber M.G., and Xin W. (Eds.). Champaign, Illinois: AOCS Press. 1996. P. 125–144.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 68–73

L. S. Kozina¹, A. V. Arutjunian¹, S. L. Stvolinsky², V. Kh. Khavinson¹

THE VALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF REGULATORY PEPTIDES IN MODEL EXPERIMENTS IN VITRO

¹ St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology of NWB of RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: milakozina@mail.ru; ² Scientific center of neurology of RAMS, 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125363; e-mail: slstvolinsky@mail.ru

Biological effects of short regulatory peptides, pinealon, vesugen, vilon and epitalon were studied in model experiments in vitro. These peptides were found not to demonstrate direct antioxidant activity but be able to restrict lipid peroxidation of human lipoproteins by modification of their structure. The short peptides increase stability of red blood cell membranes toward osmotic hemolysis. They also elevate the stationary level of intracellular reactive oxygen species and at the same time decrease (all excepting epitalon) percent of dead cells in neuronal population. The suggestion was made that under in vivo conditions, short peptides may participate in apoptosis/necrosis regulation.

Key words: *short regulatory peptides, antioxidant activity, reactive oxygen species, osmotic hemolysis, oxidative stress, neuronal cells*

И. В. Князькин

МЕЛАТОНИН, СТАРЕНИЕ И ОПУХОЛИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: centr@prostate.ru

Морфологические изменения, развивающиеся в эпифизе в процессе возрастной инволюции, неразрывно связаны с резким падением уровня синтеза мелатонина (МТ) — основного гормона пинеальной железы, координирующего биологические ритмы организма на всех его уровнях. Пинеальная железа не является исключительным органом, способным синтезировать МТ. Многочисленными исследованиями показано, что экстрапинеальный МТ широко распространен в организме человека и животных. В настоящей статье представлены результаты собственных исследований, анализ которых позволяет предположить важную роль МТ и серотонина в механизмах старения предстательной железы (ПЖ). С одной стороны, они могут выполнять роль регуляторов нормального функционирования железы; с другой стороны, эти вещества в той или иной степени принимают участие в патогенезе таких нарушений, как рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Ключевые слова: мелатонин, экстрапинеальный синтез, предстательная железа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы

Мелатонин является гормоном широкого спектра действия: он участвует в регуляции иммунной и эндокринной систем, обладает пролиферотропным свойством, модулируя дифференциацию и апоптоз клеток, участвует в регуляции зрительной функции, снижает уровень холестерина, повышает сопротивляемость организма стрессам и высоким физическим нагрузкам, способствует нормализации кровяного давления и подавляет действие свободных радикалов [2, 3, 6, 8, 9]. Эти свойства позволяют рассматривать МТ как перспективный для детального изучения эндогенный гормональный фактор, обладающий геропротекторными свойствами.

Многочисленными исследованиями показано, что старение сопровождается выраженной инволюцией пинеальной железы (эпифиза) [1, 5, 8, 9, 18, 20]. Это неразрывно связано с резким падением уровня синтеза МТ — гормона пинеальной железы, координирующего биологические ритмы организма на всех его уровнях [15–17, 19].

В настоящее время установлено, что пинеальная железа не является исключительным органом, способным синтезировать МТ. Экстрапинеальный

МТ широко распространен в организме человека и животных: клетки, его продуцирующие, обнаружены в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах. Показан активный синтез МТ в неэндокринных клетках: тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [4, 7]. Такое широкое распространение МТ в организме отражает его ключевую роль как межклеточно-нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов [2, 6, 7, 9].

Более половины всех мужчин старше 50 лет страдают опухолевыми заболеваниями ПЖ, что нарушает половую функцию и мочеиспускание. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что МТ предупреждает развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и задерживает атрофию половых органов, что обычно происходит при старении мужского организма. Однако при этом сведения о возрастных структурно-функциональных изменениях ПЖ как экстрапинеального источника МТ и особенностях секреции экстрапинеального МТ в ней при старении отсутствуют, что ограничивает понимание роли и значения МТ и свидетельствует о необходимости исследований в этом направлении.

Целью работы явилось изучение значения локального синтеза мелатонина в предстательной железе и его участия в механизмах органного онкогенеза, ассоциированного с возрастом.

Материалы и методы

Для исследования ПЖ был использован биопсийный и операционный материал, полученный у 48 больных ДГПЖ и 32 больных раком предстательной железы (рак ПЖ). В контрольной группе исследовали аутопсийный материал (предстательная железа), полученный у 22 погибших мужчин от разных причин без патологии предстательной железы (табл. 1).

Распределение пациентов по возрастным группам при исследовании предстательной железы

Группа	Возраст обследованных, лет						Всего
	25–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 лет и старше	
Контрольная	3	6	8	3	2	–	22
ДГПЖ	–	–	–	9	18	21	48
Рак ПЖ	–	–	–	4	19	9	32
Всего	3	6	8	16	39	30	102

Средний возраст лиц, у которых были взяты биопсийный или аутопсийный материал, в контрольной группе составил 34,1 года, у больных с ДГПЖ — 66,4 года (варьировал от 50 до 74 лет) и у больных с аденокарциномой — 66,3 года (варьировал от 58 до 84 лет). Объем опухоли варьировал от 1,5 мм до 10,6 мм, в среднем составлял 6,1 мм.

В ходе исследования использовали общегистологические и гистохимические методы. Иммуногистохимическое выявление антигенов на гистологических срезах выполнено согласно основным требованиям для иммунопероксидазных методов; электронно-микроскопическое исследование проводилось с помощью электронного микроскопа JEM-100В (Jeol). Морфометрические исследования выполнены с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon с применением прикладной компьютерной лицензионной программы анализа микроскопических изображений Videotest Morpho-4 согласно основным принципам стереологии и морфометрии. Результаты исследований обрабатывали с помощью компьютерных программ EXCEL и STATISTICA 5.0 (Statsoft). Для оценки межгрупповых различий (сравнения средних значений) применяли *t*-критерий Стьюдента. Взаимозависимость уровня экспрессии МТ и возраста устанавливали при помощи корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение*МТ в предстательной железе при ДГПЖ.*

При иммуногистохимическом исследовании в ткани ДГПЖ обнаруживалось достаточно большое количество нейроэндокринных клеток, экспрессирующих МТ (рис. 1). Площадь экспрессии МТ в группе с ДГПЖ ниже, чем в контрольной группе у больных того же возраста. Величина площади экспрессии МТ в группе с ДГПЖ составила $4,34 \pm 0,01$ % у 50–59-летних пациентов, что в два раза больше, чем в группе 60–69-летних, а для серотонина она была равна 4,36 в группе 50–59-летних ($p < 0,05$). С увеличением возраста площадь экспрессии серотонина увеличивается, особенно у пациентов с ДГПЖ в возрасте 70 лет и старше ($5,33 \pm 0,02$), рис. 2. Оптическая плотность экспрессии МТ достигает максимального значения в группе 50–59 лет ($0,35 \pm 0,02$ усл. ед.), а серотонина — $0,38 \pm 0,01$ усл. ед. У пациентов с увеличе-

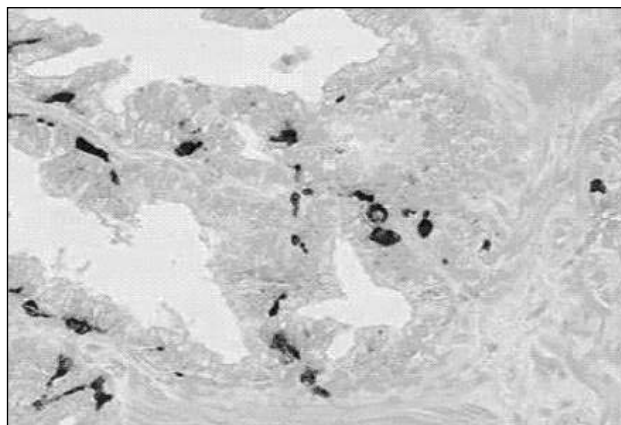


Рис. 1. Экспрессия МТ в ДГПЖ (пациент Д., 68 лет). Ув. $\times 400$

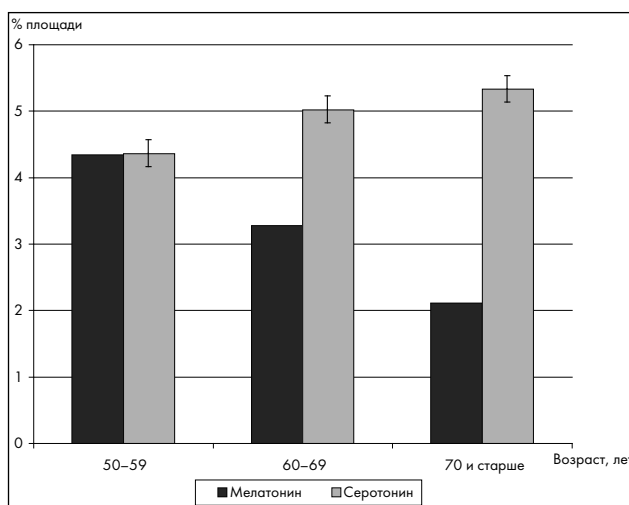


Рис. 2. Площадь экспрессии МТ/серотонина у мужчин разного возраста при ДГПЖ

нием возраста наблюдается достоверное снижение оптической плотности МТ, а у серотонина она увеличивается ($p < 0,05$), рис. 3. Площадь экспрессии МТ и серотонина в группе с ДГПЖ была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

МТ в предстательной железе при раке ПЖ. Все исследованные случаи рака ПЖ были гистологически представлены аденокарциномой, характеризующейся клеточным полиморфизмом и различной степенью дифференциации опухолевых

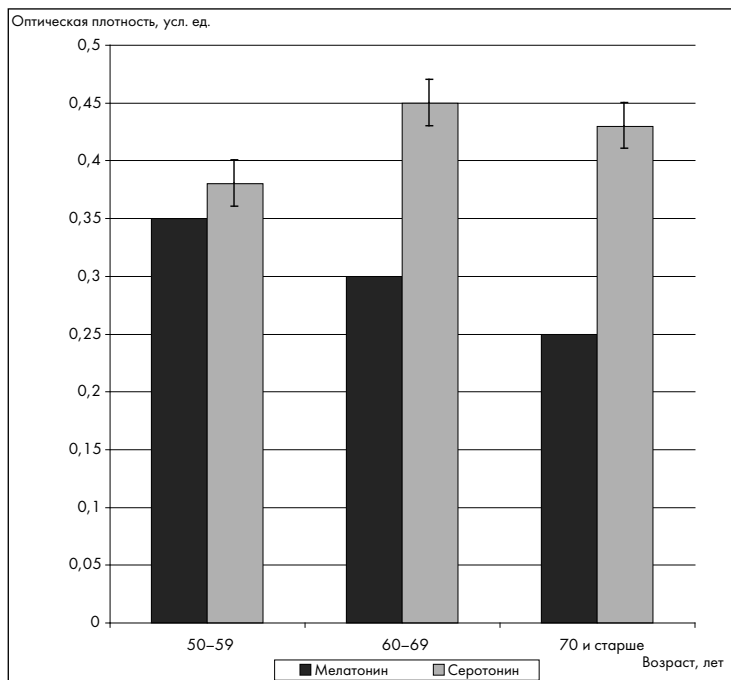


Рис. 3. Оптическая плотность экспрессии МТ/серотонина в предстательной железе мужчин разного возраста при ДГПЖ

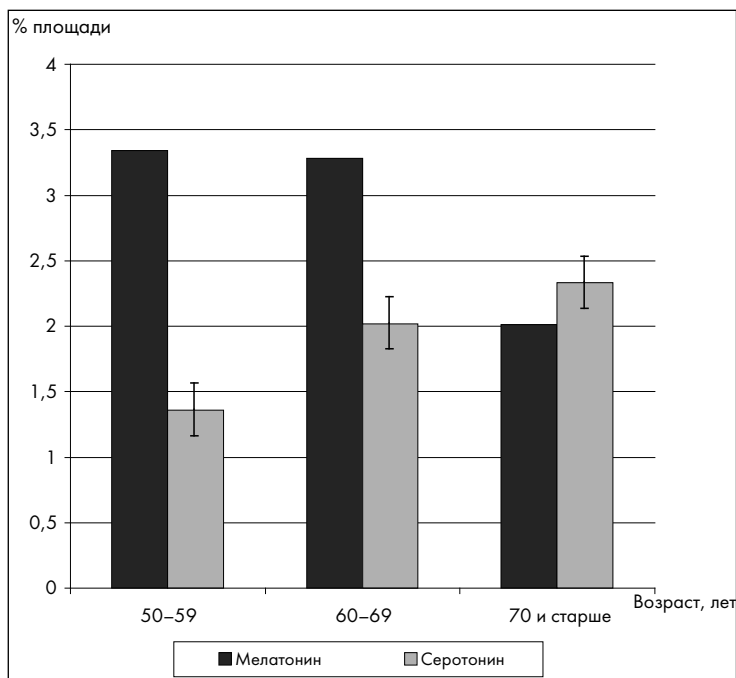


Рис. 4. Площадь экспрессии МТ/серотонина у мужчин разного возраста при аденокарциноме ПЖ

клеток. Площадь экспрессии МТ в раковых опухолях достоверно снижалась с увеличением возраста ($p < 0,05$). Для серотонина отмечается тенденция к значительному увеличению показателей ($2,33 \pm 0,02$). У пациентов величина площади экспрессии МТ составила $3,34 \pm 0,01\%$, в группе 60–69 лет она была равна $3,28 \pm 0,02$, а для серо-

тонина — $2,02 \pm 0,01$ (рис. 4). Оптическая плотность МТ достигает максимального значения в группе 50–59 лет ($0,35 \pm 0,01$ усл. ед.), у серотонина наблюдается обратная тенденция ($0,43 \pm 0,02$), рис. 5.

Во всех аденокарциномах были обнаружены серотонин/МТ-продуцирующие нейроэндокринные клетки. При окраске гематоксилином и эозином они были крупнее обычных клеток, располагались в базальной части атипичных желез. Цитоплазма их была эозинофильна, ядро смещено в апикальный полюс. Обширные и множественные скопления нейроэндокринных клеток обнаруживались, в основном, в высокодифференцированных опухолях. При этом опухолевые нейроэндокринные клетки не демонстрировали признаков пролиферативной активности. При иммуногистохимическом исследовании раковых опухолей ПЖ с использованием специфических антисывороток к МТ было обнаружено, что в 20 из 32 случаев аденокарциномы часть клеток, в которых была зарегистрирована положительная реакция с антисывороткой к серотонину, вступала в положительную реакцию с антисыворотками против МТ.

Таким образом, проведенные иммуногистохимические исследования показали, что в раковых опухолях ПЖ содержатся опухолевые нейроэндокринные клетки, ответственные за синтез серотонина и МТ. Сравнение экспрессии МТ и серотонина в аденокарциноме и в интактной железе выявили различия, представленные в табл. 2, 3. Из данных, представленных в табл. 2, следует, что в исследуемых образцах ПЖ экспрессия МТ в интактной железе была в пределах нормы чаще, чем в аденокарциноме. При этом не наблюдались различия в экспрессии МТ в аденокарциноме и в интактной железе в 33 % образцов, а в 59 % образцах экспрессия МТ в аденокарциноме была выше, чем в интактной железе. Разница в продукции МТ в аденокарциноме по сравнению с интактной железой была статистически достоверна ($p < 0,05$).

Подобная динамика экспрессии была зарегистрирована и для серотонина ($p < 0,05$), что отражено в табл. 3. Так, в 65,7 % образцов серотонин активнее экспрессировался в аденокарциноме, чем в интактной железе, и обратная картина наблюдалась в 4,5 % образцах интактной железы. Также

приблизительно в $1/3$ образцов серотонин экспрессировался в одинаковой степени — как в аденокарциноме, так и в интактной железе.

Нами также проведено сравнение экспрессии каждого вышеперечисленного маркера в образцах, полученных от пациентов с аденокарциномой, с образцами, полученными от пациентов с ДГПЖ (см. табл. 2, 3). Установлено, что как МТ, так и серотонин больше экспрессировались в аденокарциноме, чем в ДГПЖ ($p < 0,05$ и $p < 0,02$, соответственно).

Проведенные исследования позволили нам получить сведения о возможной роли МТ в нейроэндокринных механизмах старения ПЖ. Нами установлено, что основной предшественник МТ — серотонин, вырабатываемый нейроэндокринными клетками ПЖ, является неблагоприятным фактором в отношении прогноза опухолевого процесса ПЖ, частота которого увеличивается с возрастом человека. Повышение экспрессии серотонина при аденокарциноме и ДГПЖ является фактором, стимулирующим их прогрессию, что позволяет считать данный феномен признаком неблагоприятного прогноза развития опухолей.

С другой стороны, экспрессия МТ в ПЖ также увеличивается при вышеуказанных обстоятельствах. При этом увеличение продукции этого гормона может, на наш взгляд, играть положительную роль. Возможно, если под влиянием каких-то механизмов нарушается синтез МТ из серотонина, то это может провоцировать дальнейшее развитие патологических процессов. Таким образом, МТ выступает как фактор стабилизирующий, регулирующий развитие патологических процессов в ПЖ (при аденокарциноме и ДГПЖ).

Следует учитывать, что механизм действия МТ более сложен, чем простое «запрещение» им транскрипционной функции эстроген-рецепторов. Показано, что действие МТ складывается из комбинации последовательно развивающихся «ранних и поздних событий» [11]. Ранние события включают транскрипцию регуляторного сигнала и реализуются через усиление экспрессии *TGF- α* , *TGF- β* , белков *pS2*, *c-myc* и *c-fos*. К поздним событиям относится включение регуляции эстроген-рецепторов с последующей модуляцией действия эстрогена, связанно-

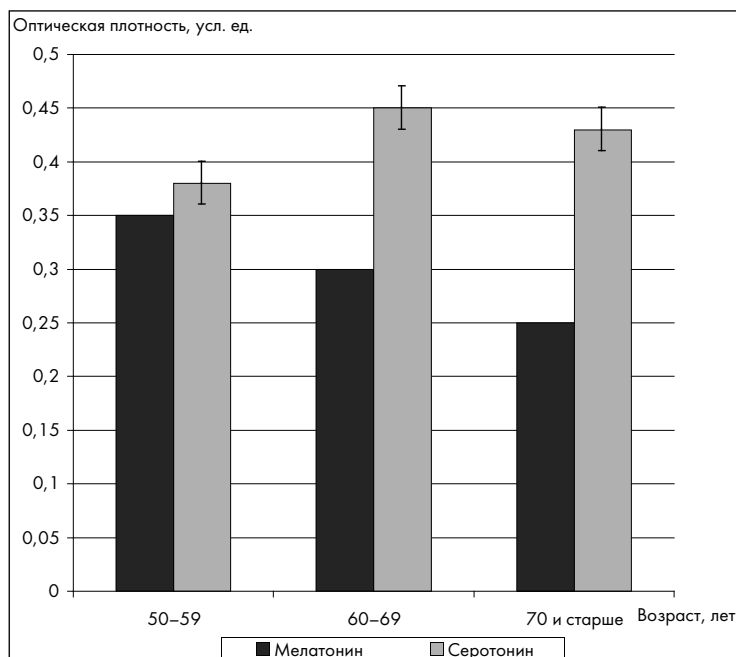


Рис. 5. Оптическая плотность экспрессии МТ/серотонина у мужчин разного возраста при аденокарциноме ПЖ

Таблица 2

Экспрессия мелатонина в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии и аденокарциноме

Группа мужчин	Всего	Экспрессия мелатонина			
		в пределах нормы		повышена	
		абс. знач.	%	абс. знач.	%
с интактной ПЖ	22	20	90,9	2	9,1
с ДГПЖ	48	42	87,5	6	12,5
с аденокарциномой	32	13	40,6	19	59,4

Таблица 3

Экспрессия серотонина в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии и аденокарциноме

Группа мужчин	Всего	Экспрессия серотонина			
		в пределах нормы		повышена	
		абс. знач.	%	абс. знач.	%
с интактной ПЖ	22	21	95,5	1	4,5
с ДГПЖ	48	45	93,7	3	6,3
с аденокарциномой	32	11	34,3	21	65,7

го с факторами роста. МТ стимулирует экспрессию рост-запрещающего фактора *TGF- β* , который обычно регулируется эстрогенами и снижается при действии *c-fos* и других протоонкогенов, связанных с клеточной пролиферацией, которая, в свою очередь, находится под регулятивным влиянием стероидов.

Эти данные поддерживают гипотезу о том, что МТ препятствует росту *MCF-7* клеток, взаимодействуя с эстрогензависимыми сигналами. Однако при этом следует учитывать, способность МТ также усиливать экспрессию таких факторов роста, как *TGF-α*, *c-myc* и *pS2*, которые обычно регулируются эстрадиолом и имеют прямое митогенное действие на *MCF-7* клетки.

Одним из наиболее интересных проявлений антиопухолевой активности МТ является его способность препятствовать росту опухолей, блокируя стимулирующие эффекты других гормонов и факторов роста [14]. Следует подчеркнуть, что в цепь событий, вовлеченных в ингибирующее действие МТ на пролиферацию клеток, может быть включен и прямой эффект действия МТ на опухолевые клетки [10, 12, 13].

Показано, что МТ, с одной стороны, увеличивает продолжительность клеточного цикла клетки, удлиняя стадии G_1 и G_2 , и увеличивая, таким образом, долю клеток на этой стадии, задерживая начало S стадии, что позволяет опухолевым клеткам достигнуть большей степени дифференциации; с другой стороны, МТ может ослаблять синтез ДНК в клетках, находящихся на S стадии клеточного цикла [4].

Косвенно онкостатические эффекты МТ могут быть обусловлены его антиоксидантными свойствами, поскольку показано, что ингибирующий эффект физиологических концентраций МТ на пролиферацию *MCF-7* клеток реализуется в присутствии низких концентраций глутатиона [17–19]. Вполне вероятны и другие возможные механизмы, которые могут быть вовлечены в онкостатическое действие МТ на опухолевые клетки. Один из них может быть связан с эффектами МТ на организацию цитоскелета в качестве Ca^{1+} — кальмомодулинового антагониста.

Другой интересный механизм, который предстоит детально изучить, — это возможное влияние МТ на формирование адгезионных межклеточных связей. Большинство злокачественных опухолей имеет нарушения в адгезии клеток, связанные с дефектами в объединении клеток или с отсутствием функциональных межклеточных связей. Имеются предположения о том, что МТ может усиливать экспрессию молекул адгезии и тем самым подавлять рост опухоли; по крайней мере, такая способность МТ зарегистрирована в отношении нормальных клеток — показано, что физиологические концентрации МТ усиливают адгезионные межклеточные связи в клеточной линии фибробластов эмбриона мышей [14].

В последние годы, изучив роль серотонина и МТ в онкогеронтологии ПЖ, ряд авторов получили положительные результаты при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (антагонистов серотонина) с целью улучшения прогноза таких заболеваний, как рак ПЖ и ДГПЖ. Дальнейшее изучение механизмов, из-за которых нарушается синтез МТ из серотонина, возможно, откроет пути к разработке новых методов в терапии этих патологических состояний.

Как показали результаты наших исследований, в норме имеется определенный уровень экспрессии гормонов (серотонина, МТ и др.), необходимый для нормальной функции ПЖ у человека. Под действием определенных неблагоприятных факторов (экспериментальная модель преждевременного старения, возраст) происходит нарушение регуляторных механизмов, что приводит к увеличению количества нейроэндокринных (НЭ) клеток, увеличению продукции серотонина, что может провоцировать развитие ДГПЖ и аденокарциномы.

Результаты проведенных нами иммуногистохимических исследований показывают, что в ряде случаев происходит формирование патологически замкнутого процесса, что проявляется онкозависимой стимуляцией активности серотонин/МТ продуцирующих НЭ клеток, когда сама опухоль стимулирует образование новых НЭ клеток.

Представленные выше результаты показывают, что предстательная железа содержит НЭ клетки, продуцирующие МТ, серотонин и пептидные гормоны, которые играют важную роль в эндогенных механизмах старения и развития таких патологических состояний, как рак ПЖ и ДГПЖ.

Таким образом, МТ — один из гормонов *APUD*-системы — в течение многих лет рассматривался только как гормон пинеальной железы (эпифиза). Как только стало доступным использование высокочувствительных антител к индолилалкиламинам, оказалось возможным идентифицировать МТ не только в пинеальной железе, но также и в экстрапинеальных тканях. Функционально МТ-продуцирующие клетки являются неотъемлемой частью *APUD*-серии и звеном диффузной нейроиммуноэндокринной системы как универсальной системы адаптации, контроля и защиты организма. Принимая во внимание большое количество МТ-продуцирующих апудоцитов во многих органах, широкий спектр биологической активности МТ и особенно его геропротекторные свойства, представляется возможным рассматривать МТ в качестве ключевой сигнальной молекулы для локальной координации клеточных функций в норме, при различной патологии и старении организма.

Выводы

Таким образом, результаты наших исследований показали, что серотонин/МТ-продуцирующие НЭ клетки предстательной железы изменяются по мере старения и при развитии патологических процессов. Поскольку функции ПЖ изменяются с возрастом, отмеченные изменения биологических параметров могут указывать на ключевые механизмы компенсаторных регуляторных процессов, возможно происходящих на фоне старения. В аденокарциномах ПЖ обширные и множественные скопления МТ-продуцирующих клеток обнаруживались, в основном, в высококодифференцированных опухолях. При ДГПЖ эти клетки локализованы в виде небольших незрелых гиперпластических узелков. Проведенные исследования позволяют считать, что нарушение синтеза серотонина и МТ НЭ клетками может провоцировать дальнейшее развитие патологических процессов в ПЖ. Анализ биологических свойств МТ и серотонина позволяет предположить их важную роль в механизмах старения ПЖ. С одной стороны, они могут выполнять роль регуляторов нормального функционирования железы, с другой стороны, эти вещества в той или иной степени принимают участие в патогенезе таких нарушений, как рак ПЖ и ДГПЖ.

Литература

1. Анисимов В. Н., Рейтер Р. Функция эпифиза при раке и старении // Вопр. онкол. 1990. Т. 36, № 3. С. 259–268.
2. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпителин угнетают процесс окисления липидов у крыс // Докл. АН. 1996. Т. 348, № 2. С. 265–267.
3. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Влияние мелатонина и эпителина на активность антиокислительной системы у крыс // Докл. АН. 1997. Т. 352, № 6. С. 831–833.
4. Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М.: Сов. спорт, 2000.

5. Бондаренко Л. А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. 1997. Т. 29, № 3. С. 212–237.

6. Кветная Т. В., Князькини И. В., Кветной И. М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: Деан, 2005.

7. Кветной И. М., Ингель И. Э. Гормональная функция нейроэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 130, № 11. С. 483–487.

8. Конопля Е. Ф., Гацко Г. Г., Милютин А. А. Гормоны и старение. Мембранные механизмы гормональной регуляции. Минск: Наука и техника, 1991.

9. Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988.

10. Bartsch C., Bartsch H. Melatonin secretion in oncological patients: current results and methodological considerations // Adv. Pineal Res. Vol. 7. Maestroni G.J.M., Conti A., Reiter R.J., eds. London: John Libbey and Comp., 1994. P. 283–301.

11. Bartsch C., Bartsch H., Karasek M. Melatonin in clinical oncology // Neuroendocrinology. Lett. 2002. Vol. 23b, Suppl. 1. P. 30–38.

12. Bartsch C., Bartsch H., Lippert T. H. The pineal gland and cancer: facts, hypotheses and perspectives // The Cancer J. 1992. Vol. 5, № 4. P. 194–199.

13. Baskett J. J., Cockrem J. F., Todd M. A. Melatonin levels in hospitalized elderly patients: a comparison with community based volunteers // Age Ageing. 1991. Vol. 20. P. 430–434.

14. Blasko D. E., Wilson S. T., Lemus-Wilson A. M. The oncostatic and oncomodulatory role of the pineal gland and melatonin // Adv. Pineal Res. Vol. 7. Maestroni G.J.M., Conti A., Reiter R.J., eds. London: John Libbey and Comp., 1994. P. 235–241.

15. Brzezinski A. Melatonin in humans // New Engl. J. Med. 1997. Vol. 16. P. 95–186.

16. Charman W. N. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression // Ophthal. Physiol. Opt. 2003. Vol. 23, № 2. P. 181–187.

17. Reiter R. J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone // News Physiol Sci. 1991. Vol. 6. P. 223–227.

18. Reiter R. J. Pineal function during aging: Attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences // Acta neurobiol. 1994. Vol. 54. P. 31–39.

19. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 17, № 2. P. 273–285.

20. Youngstedt S. D., Kripke D. F., Elliot J. A. Distribution of melatonin circadian phase among the elderly // Sleep Res. 1997. Vol. 26. P. 761.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 74–79

I. V. Knyazkin

MELATONIN, AGING AND TUMORS OF THE PROSTATE

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: centr@prostata.ru

Morphological changes that take place in the epiphysis in the course of age involution are inseparably associated with a drastic decrease in the synthesis of melatonin (MT) – the main hormone of the pineal gland that coordinates biorhythms of the body at all system levels. The pineal gland is not the only organ able producing MT. Multiple research have proved that the extrapineal MT is also widely present in human and animal organism. In this paper we present the results of our own research upon whose analysis we can base a hypothesis that MT and serotonin can play an important role in the mechanisms of the prostate aging. On the one hand, they both can perform regulatory function for the prostate's normal work; on the other, these agents in one form or another can take part in the pathogenesis of such disfunctions as cancer and benign prostate hyperplasia.

Key words: melatonin, extrapineal synthesis, prostate, benign prostate hyperplasia, prostate cancer

И. В. Князькин

ЭКСТРАПИНЕАЛЬНЫЙ МЕЛАТОНИН В ПРОЦЕССАХ УСКОРЕННОГО И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У КРЫС

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: centr@prostate.ru

С целью выявления участия экстрапинеального мелатонина МТ в процессах старения, крысы линии Вистар были подвергнуты гамма-облучению в низких дозах и пинеалэктомии. Показано, что при радиационном моделировании старения происходит выраженная гипоплазия МТ-иммунореактивных клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, примерно в 10 раз снижается количество тучных клеток. При пинеалэктомии количество МТ-позитивных энтерохромаффинных клеток возрастает.

Ключевые слова: мелатонин, экстрапинеальная продукция, старение, старение радиационное, пинеалэктомия, крысы

Мелатонин — гормон пинеальной железы (эпифиза) — участвует в регуляции иммунной и эндокринной систем, обладает пролиферотропным действием, модулируя дифференциацию и апоптоз клеток, снижает уровень холестерина, повышает сопротивляемость организма стрессам, способствует нормализации кровяного давления и подавляет действие свободных радикалов [6]. При старении происходит выраженная инволюция пинеальной железы (эпифиза) [7] и падает уровень продукции мелатонина (МТ) [1, 3]. Однако эпифиз — не единственный источник МТ [4, 5]. МТ обнаружен в слизистой оболочке многих органов. Показана продукция МТ и в неэндокринных клетках — тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [2].

Целью нашего исследования было выявление изменений экстрапинеальных МТ-содержащих клеток в процессе ускоренного и преждевременного старения организма.

Материалы и методы

Радиационное (ускоренное) старение. 40 самцов белых крыс линии Вистар массой 180–200 г были разделены поровну на контрольную и опытную группы. Опытная группа была подвергнута гамма-облучению на аппарате ЛУЧ-1 (источник ^{60}Co ; мощность дозы $17,166 \times 10^{-4}$ Гр/с). Животные получали ежедневную

дозу 1,25 Гр в течение 5 дней. Животных (контрольных и облученных) выводили из опыта на 14-е и 21-е сутки от начала облучения.

Пинеалэктомия (модель преждевременного старения). 40 самцов крыс линии Вистар в возрасте 3 мес с массой тела 130–140 г были разделены поровну на контрольную и опытную группы. Опытным животным была произведена пинеалэктомия (ПЭ). Контрольным животным была произведена ложная операция. Забой животных проводили на 30-е сутки после пинеалэктомии. Для изучения брали кусочки из зон наибольшего скопления энтерохромаффинных (ЕС) клеток — из пилорического и фундального отделов желудка.

Иммуногистохимические методы. Для изучения содержания МТ использовали кроличьи поликлональные специфические антитела к МТ, *N*-ацетилсеротонину и мексамину (все CIDtech. Res. Inc., титр 1:150) и серотонину (Dako, титр 1:200). Пролиферативную активность клеток изучали с применением мышиных моноклональных антител к PCNA (клон PC10, Calbiochem, титр 1:50). Реакцию верифицировали АБП наборами для выявления кроличьих или мышиных иммуноглобулинов (Vectastain). При иммунофлуоресцентной визуализации после инкубации с первыми антителами срезы промывали ФРК, наносили биотинилированные антитела к иммуноглобулинам животного-донора первых антител или антитела, связанные с флюорохромом (изотиоцианат флюоресцеина или родамин G), и инкубировали соответственно протоколам коммерческих наборов (Dako).

Результаты исследований обрабатывали с помощью компьютерных программ EXCEL и STATISTICA 5.0 (Statsoft).

Результаты и обсуждение

Радиационная модель старения. Эпителий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта находился в состоянии постоянного обновления, основу которого составляла пролиферация стволовых и дифференцирующихся клеток генеративной зоны. Количество МТ-иммунопозитивных клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки крыс при радиационном старении было обусловлено высоким индексом (44,8 %) и митотическим индексом (2,9%), которые отражают высокий

Морфометрические показатели МТ-иммунопозитивных клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки крыс при радиационном старении на 14-е сутки после облучения

Группа животных	I _{PCNA} , %	I _{МИТ} %	N _{ЕС} , мм ²	ОП _{ЕС} , усл. ед.	N _{ТК} , мм ²
Контрольная	44,8±0,2	2,9±0,1	162±4	0,205±0,002	169±23
Опытная (гамма-облучение)	46,5±0,7*	4,2±0,4*	130±12*	0,209±0,005	18±2*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Примечание. I_{PCNA} — индекс ядерного антигена пролиферирующих клеток; I_{МИТ} — митотический индекс; ЕС — энтерохромаффинные клетки; ТК — тучные клетки

уровень физиологической регенерации эпителия двенадцатиперстной кишки животных контрольной группы (таблица).

В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки позитивную реакцию на МТ дают ЕС-клетки, локализующиеся в эпителиальном слое крипт и ворсинок, а также часть тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. При радиационном старении пролиферативный показатель по PCNA в крипах кишки возрастает до 46,5 %, а митотический индекс — до 4,2 %. Эти данные свидетельствуют о том, что восстановление эпителиального слоя слизистой оболочки у выживших животных протекает очень быстро, а пул стволовых клеток кишечного эпителия в этот период находится на стадии регенерации. Гистологическое изучение препаратов также указывает на то, что архитектура эпителиальной выстилки начинает нормализоваться. Однако численная плотность ЕС-клеток еще не достигает ее уровня у контрольных животных. Содержание тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки снижается почти в 10 раз.

Через 21 сут после облучения сублетальной дозой в эндокринных клетках визуализируется умеренная вакуолизация эндоплазматического ретикулума, единичные миелоидные структуры и липофузиновые гранулы.

Пинеалэктомия. У животных контрольной группы при окраске гематоксилином и эозином поверхность слизистой оболочки желудка в пилорическом и фундальном отделах образует ямки, которые выстланы цилиндрическим эпителием и имеют однородный вид, отличаясь глубиной в различных отделах. Железы, располагающиеся в различных отделах, также имеют особенности. В пилорическом отделе желудочные ямки значительно глубже, а железы, связанные с ними, более короткие, чем в фундальном отделе. Помимо эпителиоцитов, в исследуемых отделах желудка при окраске по методу Гримелиуса обнаруживаются эндокринные клетки (апудоциты). Они имеют неправильную форму и

располагаются в нижних отделах пилорических и фундальных желез. Апудоциты явно преобладают в фундальном отделе, по сравнению с пилорическим. Морфометрический анализ показал, что общее число апудоцитов на 1 мм² слизистой оболочки фундального отдела желудка более чем на 20 % превышает их содержание в пилорическом отделе (148±15 и 120±12 клеток в 1 мм², соответственно). При иммуногистохимическом исследовании установлено, что МТ-продуцирующие клетки, составляющие основную массу апудоцитов, локализуются, преимущественно, в пилорическом отделе желудка, где их количество составляет 262±23 на 1 мм².

При моделировании старения (через 1 мес после пинеалэктомии) при светооптическом исследовании изменений гистологического рисунка пилорического и фундального отделов желудка на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, не обнаруживается. В то же время количественный анализ позволил выявить значительные изменения в количестве апудоцитов слизистой оболочки желудка по сравнению с интактными крысами. Так, плотность распределения эндокринных клеток в 1 мм² слизистой оболочки в пилорическом и фундальном отделах возрастает более чем на 50 %, достоверно отличаясь от контроля. Аналогичные изменения обнаружены и при морфометрии МТ-иммунопозитивных клеток в желудке, где после пинеалэктомии данный показатель возрастает до 323±25 клеток на 1 мм² в пилорическом отделе и до 410±24 клеток на 1 мм² — в фундальном отделе. Поскольку пинеалэктомия — наиболее адекватная модель нормального процесса старения, такую динамику следует признать близкой к природной.

Выводы

Анализ результатов показывает, что при радиационном моделировании старения происходит выраженная гипоплазия МТ-иммунореактивных клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, примерно в 10 раз снижается количество

тучных клеток. При пинеалэктомии количество МТ-позитивных энтерохромаффинных клеток возрастает.

Автор выражает искреннюю признательность сотрудникам Медицинского радиологического научно-го центра РАМН канд. биол. наук Г. А. Петровой и канд. мед. наук В. В. Южакову за методическую помощь при моделировании радиационного старения.

Литература

1. Анисимов В. Н., Рейтер Р. Дж. Функция эпифиза при раке и старении // *Вопр. онкол.* 1990. Т. 36, № 3. С. 259–268.
2. Кветной И. М., Ингель И. Э. Гормональная функция не-эндокринных клеток: роль нового биологического феномена

в регуляции гомеостаза // *Бюл. exper. биол.* 2000. Т. 130, № 11. С. 483–487.

3. Charman W. N. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression // *Ophthal. Physiol. Opt.* 2003. Vol. 23, № 2. P. 181–187.

4. Raikhlin N. T. Immunomorphological studies on synthesis of melatonin in enterochromaffin cells // *Acta histochem. Cytochem.* 1978. Vol. 11. P. 75–77.

5. Raikhlin N. T., Kvetnoy I. M., Tolkachev V. N. Melatonin may be synthesised in enterocromaffine cells // *Nature.* 1975. Vol. 155. P. 344–345.

6. Reiter R. J. Potential biological consequence of excessive light exposure: melatonin suppression, DNA damage, cancer and neurodegenerative diseases // *Neuroendocrinology. Lett.* 2002. Vol. 23, Suppl. 2. P. 9–13.

7. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 17, № 2. P. 273–285.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 80–82

I. V. Knyazkin

EXTRAPINEAL MELATONIN IN PROCESSES OF ACCELERATED AND PREMATURE AGING IN RATS

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: centr@prostata.ru

In order to reveal the participation of extrapineal melatonin in ageing processes, Wistar rats were (a) exposed to small doses of gamma irradiation and (b) subjected to pinealectomy. It was showed that during a radiation-induced aging simulation occurs a manifest hypoplasia of MT-responder cells in the mucosa of the duodenum, and the number of mast cells is reduced by ten times. During pinealectomy the number of MT-positive enterochromaffin cells increases.

Key words: *melatonin, extrapineal production, aging, radiation aging, pinealectomy, rats*

И. В. Князькин

ПИНЕАЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЭКСТРАПИНЕАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ МЕЛАТОНИНА В ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОРГАНАХ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ СТАРЕНИИ ЧЕЛОВЕКА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: centr@prostate.ru

С целью определения функциональной морфологии пинеальной железы (эпифиза) и экстрапинеальных источников мелатонина (МТ) при старении человека были взяты образцы биоптатов, полученных от 175 мужчин в возрасте от 16 до 84 лет. Описана динамика МТ-содержащих клеток в желудке, кишечнике, бронхах, предстательной железе и в неэндокринных клетках надпочечников.

Ключевые слова: мелатонин, экстрапинеальная продукция, старение, человек

Морфологические изменения, развивающиеся в эпифизе в процессе возрастной инволюции, неразрывно связаны с резким падением уровня продукции мелатонина (МТ) — основного гормона пинеальной железы [1, 4]. Однако и экстрапинеальный МТ широко распространен в организме человека и животных: клетки, продуцирующие это вещество, есть в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [5] и дыхательных путей, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах [2, 3]. Показана продукция МТ в неэндокринных клетках — тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [2]. Целью нашего исследования было определение функциональной морфологии пинеальной железы (эпифиза) и экстрапинеальных источников мелатонина (МТ) при старении человека.

Материалы и методы

Исследованы образцы пинеальной железы, различных отделов желудочно-кишечного тракта, надпочечников, предстательной железы, полученных как при аутопсиях, так и в процессе проведения диагностических биопсийных исследований. Были изучены образцы биоптатов различных органов, полученные от 175 мужчин в возрасте от 16 до 84 лет.

Иммуногистохимические методы. Для изучения содержания МТ использовали кроличьи поликлональные специфические антитела к МТ (все CIDtech. Res.

Inc., титр 1:150). Пролиферативную активность клеток изучали с применением мышинных моноклональных антител к PCNA (клон PC10, Calbiochem, титр 1:50). Реакцию верифицировали АБП наборами для выявления кроличьих или мышинных иммуноглобулинов (Vectastain). При иммунофлюоресцентной визуализации после инкубации с первыми антителами срезы промывали ФРК, наносили биотинилированные антитела к иммуноглобулинам животного-донора первых антител или антитела, связанные с флюорохромом (изотиоцианат флюоресцеина или родамин G) и инкубировали соответственно протоколам коммерческих наборов (Dako).

Электронно-микроскопическое исследование проводили на материале, фиксированном в 2,5 % глутаральдегиде с последующей дофиксацией 4 % осмием. Материал заливали в смесь эпонов. Срезы (250–300 Å), полученные на ультратоме LKB-7A, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, после чего изучали в электронном микроскопе JEM-100B (Jeol).

Морфометрические исследования выполнены с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon с применением прикладной компьютерной лицензионной программы анализа микроскопических изображений Videotest Morpho-4 согласно основным принципам стереологии и морфометрии. Результаты исследований обрабатывали с помощью компьютерных программ EXCEL и STATISTICA 5.0 (Statsoft).

Результаты и обсуждение

Пинеальная железа. Обнаружена относительная стабильность массы эпифиза до 75–80 лет и уменьшение массы — после 80 лет: атрофированная паренхима замещается гиперплазированной стромой (соединительной тканью), особенно на периферии и в прослойках между железистой тканью, что приводит к изменению архитектоники и увеличению дольчатости железы.

При старении наблюдаются полиморфизм и уменьшение размеров ядер пинеалоцитов. После 60 лет происходит изменение цитоархитектоники эпифиза в виде поляризации ядер пинеалоцитов из-за формирования розеток и клеточных фолли-

Накопление мелатонина (МТ) в клетках слизистой оболочки желудка людей разного возраста

Возраст, лет	Средняя площадь МТ-содержащих клеток, %	Оптическая плотность, ОпD, усл. ед.
20–30	7,65±0,05	0,241±0,005
31–40	6,93±0,05	0,263±0,003
41–50	6,65±0,04	0,258±0,012
51–60	6,26±0,05	0,233±0,007
61–70	4,05±0,03*	0,245±0,010
71–80	3,11±0,02*	0,261±0,015
Старше 80	1,05±0,03*	0,254±0,004

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем у людей в возрасте 20–30 лет

кулов, которые обнаруживаются у лиц старше 60 лет в 62 % наблюдений. В соединительной ткани преобладают коллагеновые волокна (в то время как у молодых — ретикулиновые).

Электронно-микроскопическое исследование обнаруживает в паренхиме два типа пинеалоцитов. Клетки 1-го типа имеют округлую или неправильную форму; крупное ядро содержит, в основном, диффузный хроматин, отличается более светлой кариоплазмой, имеет неправильную форму за счет многочисленных инвагинаций ядерной мембраны. Пинеалоциты 2-го типа отличаются удлинённой формой, наличием цитоплазматических отростков, которые не формируют сплошного поля, а проникают между пинеалоцитами 1-го типа. Клетки 2-го типа располагаются часто между паренхимой и стромой железы, как бы обрамляя капилляры своими отростками. Ядра клеток 2-го типа электронно-плотные, содержат гетерохроматин, расположенный у ядерной мембраны. Цитоплазматический матрикс сравнительно электронно-плотный, содержит многочисленные секреторные гранулы. В цитоплазме выражен шероховатый эндоплазматический ретикулум, митохондрии имеют сравнительно плотный матрикс и поперечно расположенные кристы.

Возрастные изменения в пинеалоцитах 2-го типа проявляются изменением формы ядра, которое также становится фестончатым за счет инвагинаций ядерной мембраны. Увеличивается доля гетерохроматина в ядре, которое становится еще более плотным. В некоторых митохондриях просветляется цитоплазматический матрикс, в клетках встречаются единичные набухшие органеллы. Характерно накопление зерен липофусцина и аутофагосом. При старении прогрессивно снижается как общее количество пинеалоцитов, иммунопозитивных к МТ, так и их оптическая плотность, что свидетельствует об ослаблении продукции МТ в пинеальной железе.

Желудок и кишечник. При иммуногистохимическом исследовании во всех отделах желудочно-кишечного тракта у человека была обнаружена положительная реакция энтерохромаффинных (ЕС) клеток с антителами к МТ. Анализ результатов иммуногистохимических и морфометрических исследований накопления МТ в слизистой оболочке пилорического отдела желудка у мужчин разных возрастных групп показал, что в то время как уровень секреции пинеального МТ прогрессивно снижается с возрастом, количество МТ-иммунопозитивных ЕС-клеток в слизистой оболочке желудка сохраняется практически стабильным до 60 лет (таблица).

Бронхиальный эпителий. В эпителии бронхов у человека встречаются клетки, дающие положительную реакцию с антителами к МТ. МТ-иммунопозитивные одиночные нейроэндокринные клетки диффузно рассеяны среди бронхиального эпителия. Форма клеток различная — треугольная, трапециевидная, грушевидная, веретенообразная, у некоторых клеток, так же как и у ЕС-клеток в желудочно-кишечном тракте, на апикальном конце выявляется антенновидный отросток. Ультраструктура МТ-продуцирующих клеток бронхиального эпителия сходна с ЕС-клетками в кишечнике. При старении популяция МТ-содержащих клеток проявляет себя более устойчивой, чем в пинеальной железе и желудочно-кишечном тракте. Достоверное снижение площади накопления и оптической плотности МТ-содержащих клеток в них отмечается только у лиц старше 70 лет.

Нейроэндокринные клетки надпочечников. Под капсулой, а также на границе коркового и мозгового слоев надпочечников человека верифицируются клетки, дающие положительную реакцию со специфическими антителами к МТ. Компьютерный анализ микроскопических изображений не показал

достоверных изменений морфометрических показателей в зависимости от возраста.

Предстательная железа. Площадь МТ-содержащих клеток достоверно снижалась с увеличением возраста. Так, у людей 20–30 лет их площадь, в среднем, составила $5,33 \pm 0,03$ %, что в 4 раза больше, чем у людей старше 80 лет. Между возрастом пациентов и значениями площади МТ-содержащих клеток выявлена положительная корреляция. Оптическая плотность МТ достигает максимального значения у лиц 20–30 лет, у пациентов пожилого возраста наблюдается достоверное снижение этого показателя. Полученные данные свидетельствуют о снижении содержания МТ в нейроэндокринных клетках предстательной железы человека с увеличением возраста ($p < 0,05$).

Выводы

Результаты исследования показывают, что при старении происходит замещение атрофированной паренхимы пинеальной железы соединительной тканью, но масса железы остается стабильной до 75–80 лет и уменьшается после 80 лет. Прогрессивно снижается общее количество пинеалоцитов, иммунопозитивных к МТ, и их оптическая плотность, сохраняется часть гормонально активной паренхимы данного органа. При возрастном прогрессирующем снижении количества МТ в пинеалоцитах число МТ-иммунопозитивных ЕС-клеток в слизистой оболочке желудка сохраняется стабильным до 60 лет и снижается у людей 61–85 лет, но оптическая плотность МТ-иммунопозитивных ЕС-клеток остается при этом

стабильной, что свидетельствует о снижении содержания МТ в общем пуле клеток слизистой оболочки желудка у людей старше 60 лет за счет численного уменьшения популяции ЕС-клеток, а не за счет снижения его содержания в самих ЕС-клетках. Снижение количества МТ-содержащих клеток и МТ в них в бронхиальном эпителии происходит после 70 лет. В надпочечниках изменения количества МТ-позитивных клеток с возрастом не выявлено. В ткани предстательной железы обнаружено большое количество МТ-позитивных клеток, площадь и оптическая плотность которых снижаются с увеличением возраста, что ассоциируется с развитием в данном органе гиперпластических процессов, характерных для процесса старения.

Автор выражает благодарность канд. биол. наук Г. А. Петровой и канд. мед. наук В. В. Южакову за помощь и консультации при проведении электронно-микроскопических исследований.

Литература

1. Анисимов В. Н., Рейтер Р. Дж. Функция эпифиза при раке и старении // *Вопр. онкол.* 1990. Т. 36, № 3. С. 259–268.
2. Кветной И. М., Ингель И. Э. Гормональная функция нейроэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // *Бюл. exper. биол.* 2000. Т. 130, № 11. С. 483–487.
3. Кветной И. М., Южаков В. В. Диффузная эндокринная система // В кн.: *Руководство по гистологии.* Т. 2. СПб.: Спец. лит., 2001. С. 509–541.
4. Charman W. N. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression // *Ophthal. Physiol. Opt.* 2003. Vol. 23, № 2. P. 181–187.
5. Raikhlin N. T., Kvetnoy I. M., Tolkachev V. N. Melatonin may be synthesised in enterocromaffine cells // *Nature.* 1975. Vol. 155. P. 344–345.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 83–85

I. V. Knyazkin

PINEAL GLAND AND EXTRAPINEAL MELATONIN IN VISCERAL ORGANS DURING NATURAL HUMAN AGING

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: centr@prostata.ru

In order to define the functional morphology of the pineal gland (epiphysis) and to reveal extrapineal sources of melatonin (MT) during human aging, biopsy samples obtained from 175 male persons aged 16 to 84 were examined. The dynamics of MT-containing cells in the stomach, intestine, bronchi, prostate and the non-endocrinal cells of the adrenals were described.

Key words: melatonin, extrapineal production, aging, human

Ю. А. Бурда¹, В. Г. Селятицкая¹, А. В. Трофимов¹, А. В. Шабалин²

АССОЦИАЦИЯ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117 Новосибирск, ул. Акад. Тимакова, 2; e-mail: csem@soramn.ru; ² Государственный медицинский университет, 630099 Новосибирск, Красный пр., 34; e-mail: shabalin@online.nsk.su

Целью исследования было определение степени магниточувствительности у мужчин в зависимости от возраста и наличия артериальной гипертензии. Показано, что с возрастом в группах обследованных мужчин число лиц с высокой степенью магниточувствительности последовательно уменьшается по гипотензивному (с 30,2 % среди детей до 0 % среди лиц старческого возраста) и увеличивается — по гипертензивному (с 2,2 до 36 %, соответственно) вариантам реагирования сердечно-сосудистой системы на магнитную нагрузку. В группе лиц среднего возраста с артериальной гипертензией более чем в 5 раз повышена частота случаев высокой магниточувствительности по гипертензивному варианту, по сравнению с группой практически здоровых мужчин аналогичного возраста. Полученные результаты позволяют говорить о том, что с возрастом существенно изменяется реактивность сердечно-сосудистой системы на внешние физические воздействия, усиливается зависимость организма от изменений геомагнитного поля и повышается вероятность риска развития гипертонических кризов в периоды колебаний магнитного поля Земли.

Ключевые слова: магниточувствительность мужчин разных возрастных групп, артериальная гипертензия и магниточувствительность

Система кровообращения представляет собой функциональную систему с многоуровневой регуляцией, конечным результатом которой является обеспечение оптимального уровня деятельности целостного организма. Обладая сложными нервно-рефлекторными и нейрогуморальными механизмами, она обеспечивает своевременное адекватное кровоснабжение соответствующих структур, при этом реакции сердечно-сосудистой системы отражают общую реактивность организма. Не случайно любое клиническое обследование начинается с измерения уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений [3]. У здорового человека АД подвержено существенным колебаниям, зависящим от воздействия различных факторов, как внешних, так и внутренних, эффекты которых увеличиваются с возрастом. Уровень си-

столического АД (САД) у мальчиков с момента рождения до 20 лет возрастает, в среднем, на 2 мм рт. ст. в год [1]. У взрослых САД в норме составляет менее 130 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — менее 85 мм рт.ст. [6], а у пожилых и престарелых АД, как правило, превышает 140/90 мм рт. ст. [8].

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых странах. Только в России около 30 млн человек имеют АГ и ежегодно выявляется до 0,5 млн новых случаев заболевания [9]. По данным комитета экспертов ВОЗ, 96 % всех случаев АГ относится к эссенциальной гипертензии, или гипертонической болезни (ГБ), этиология которой окончательно не установлена. Для больных АГ условно выделяют два возрастных периода: 15–24 и 45–54 года, когда чаще всего отмечаются генетически обусловленные пики прогрессирования заболевания. По мнению ряда авторов, истоки АГ следует искать именно в детском и подростковом возрастах [2, 10]. Распространенность повышенного уровня АД в эти возрастные периоды, по данным разных авторов, значительно варьирует и составляет от 1 до 14 % [14]. У детей, имеющих АД выше условно среднего уровня, с возрастом сохраняется тенденция к его повышению, а у каждого третьего ребенка с подъемами АД в последующем возможно формирование АГ. Частота случаев повышенного АД среди лиц среднего возраста составляет 26–40 %, а среди пожилых и старых людей — 60–80 % [5, 7, 15].

К числу внешних факторов, провоцирующих подъемы АД, относятся непериодические природные процессы и флюктуации гелиогеофизических параметров. Установлено, что степень риска для людей, подверженных развитию сердечно-

сосудистых заболеваний, варьирует в соответствии с изменениями 11-летнего солнечного цикла, колебаниями солнечной активности и «геомагнитными бурями», формирующимися вследствие нестационарных процессов на Солнце и взаимодействия «солнечного ветра» с магнитосферой Земли [4]. Основной мишенью биотропного воздействия измененной геомагнитной активности (ГМА) является сердечно-сосудистая система, реакция которой проявляется в повышении сосудистого тонуса [12] и подъеме САД в магнитовозмущенные дни.

Показано, что индивидуальная магниточувствительность (МЧ) организма человека проявляется в различной выраженности реакции уровня АД на тестирующий магнитный сигнал при изменениях ГМА [13], а также электромагнитного фона в быту и на производстве. В то же время крайне мало известно об изменении МЧ организма человека по мере увеличения возраста, что представляется особенно важным в свете данных о том, что повышение МЧ увеличивает сопряженность организма с геомагнитной средой и вероятность развития кризовых состояний при колебаниях магнитного поля Земли [11].

Целью работы было изучение магниточувствительности организма у мужчин в зависимости от возраста и наличия артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Магниточувствительность организма изучали у лиц следующих возрастных групп:

- дети в возрасте 10–11 лет, учащиеся средней школы ($n=46$);
- мальчики-подростки в возрасте 15–17 лет, учащиеся лица при Новосибирском государственном техническом университете ($n=93$);
- мужчины среднего возраста (30–50 лет, $n=130$);
- мужчины старческого возраста (75 лет и старше), пациенты Областного геронтологического центра ($n=36$).

В каждой возрастной группе выделяли подгруппы: для детей и подростков — с наличием или отсутствием признаков артериальной гипертензии (предгипертензия или синдром артериальной гипертензии) по оценке казуальных измерений АД, предложенной Американской рабочей группой по контролю АД у детей и подростков [16]. В качестве верхней границы условной нормы для возраста 10–12 лет был принят уровень АД 120/70 мм рт. ст., 15–17 лет — 135/85 мм рт. ст., с 18 лет и старше — 140/90 мм рт. ст. [1, 8]. Среди лиц среднего возраста выделяли следующие подгруппы: практически здоровых мужчин, в которую отнесли военнослужащих; пациентов кабинета магнитотерапии без признаков АД и лиц с диагнозом АД (в момент обследования вне обострения). Диагноз АД устанавливали в соответствии с рекомендация-

ми Европейского общества по АД и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АД [6]. Исследование проводили с использованием неинвазивных методов в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании (для детей и подростков — их родители), давали информированное согласие на участие в исследовании.

Использовали метод определения индивидуальной МЧ, основанный на оценке вектора и выраженности физиологических реакций организма человека, развивающихся в ответ на кратковременное диагностическое воздействие постоянным магнитным полем (30 мТл) на области кожных покровов с обширным представительством зон рефлексотерапии (области ушных раковин и подошв), поскольку в них сконцентрировано максимальное число периферических специфических и неспецифических рецепторов, осуществляющих восприятие и передачу афферентных сигналов на различные уровни сегментарных и надсегментарных образований центральной нервной системы. Это, в свою очередь, приводит к кратковременной перестройке вегетогуморальной и сердечно-сосудистой систем, зависящей от магнитовосприимчивости их рецепторного, аналитического и эффекторного звеньев [13].

Диагностическое тестовое воздействие постоянным магнитным полем для лиц разных возрастных групп проводили в идентичных условиях в утренние часы в периоды отсутствия магнитосферных возмущений (при значениях показателя суточной геомагнитной активности — К индекса, не превышающих 1–2 балла) и вне магнитоаномальных зон (по данным картирования на магнитометре ММ-60). Многополосные эластичные магнитоносители серии АЛМ накладывали на область ушных раковин и подошв; АД измеряли до и во время магнитной нагрузки (в течение двух минут). Снижение САД на 0–8 мм рт. ст. во время диагностической пробы оценивали как низкую степень МЧ (1-я группа); на 8–15 мм рт. ст. — среднюю степень МЧ (2-я группа); на 16 мм рт. ст. и более — высокую степень МЧ по гипотензивному варианту (3-я группа). Повышение САД на 10 мм рт. ст. и более оценивали как высокую степень МЧ по гипертензивному варианту (4-я группа) [13]. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Применяли критерии χ^2 , Манна-Уитни, Стьюдента (для повторных измерений); статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

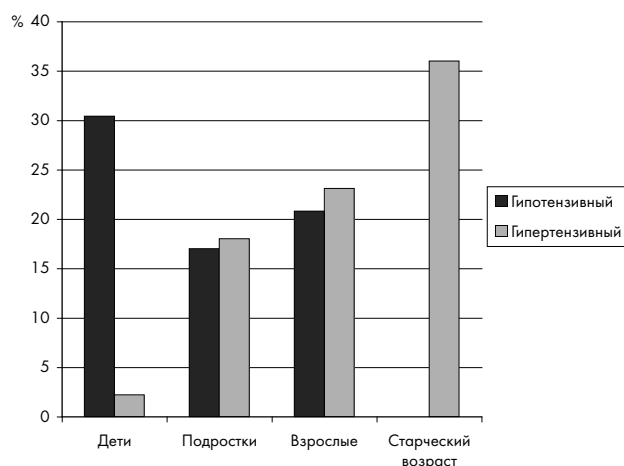
Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлено распределение обследованных лиц разных возрастов по степени индивидуальной МЧ. Статистический анализ результатов показал высокую степень достоверности различий

Распределение обследованных лиц разного возраста по степени магниточувствительности

Группа	Степень магниточувствительности							
	низкая		средняя		высокая по гипотензивному варианту		высокая по гипертензивному варианту	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дети, n=46	20	43,5	11	23,9	14	30,4	1	2,2
Подростки, n=93; в том числе	30	32,5	30	32,5	16	17,0	17	18,0
без признаков АГ, n=81	24	29,6	29	35,8	14	17,3	14	17,3
с признаками АГ, n=12	6	50,0	1	8,3	2	16,7	3	25,0
Лица среднего возраста, n=130; в том числе	45	34,6	28	21,5	27	20,8	30	23,1
практически здоровые, n=30	13	43,3	5	16,7	10	33,3	2	6,7
без АГ, n=68	26	38,2	15	22,1	11	16,2	16	23,5
с АГ, n=32	6	18,75	8	25,0	6	18,75	12	37,5
Лица старческого возраста, n=36	15	42,0	8	22,0	0	0	13	36,0

Примечание. Статистически значимые различия по частоте встречаемости случаев низкой, средней и высокой МЧ (два варианта) по критерию χ^2 выявлены: между четырьмя возрастными группами: $\chi^2=27,41$, $p<0,01$; между тремя подгруппами лиц среднего возраста: $\chi^2=13,19$, $p<0,05$. Разница между двумя подгруппами подростков статистически незначима — $\chi^2=4,13$, $p>0,05$



Частота случаев высокой магниточувствительности организма по гипо- или гипертензивному варианту в зависимости от возраста обследованных мужчин. Статистически значимые различия между четырьмя возрастными группами: $\chi^2=24,35$, $p<0,01$

между данными по возрастным группам (без их подразделения на подгруппы).

Показано, что в группе детей доминировали низкая и высокая МЧ по гипотензивному варианту. Высокая МЧ по гипертензивному варианту была выявлена только у одного ребенка. В группе подростков преобладали низкая и средняя МЧ. Резко увеличилось, по сравнению с группой детей, количество подростков с высокой МЧ по гипертензивному варианту — до 18 % в группе. При выделении среди обследованных подростков подгрупп без или с признаками АГ было обнаружено,

что среди подростков с признаками АГ преобладают лица с низкой МЧ. При этом число подростков с высокой МЧ по гипертензивному варианту имеет тенденцию к повышению в подгруппе с признаками АГ, по сравнению с подгруппой лиц без признаков АГ (см. табл. 1).

В группе мужчин среднего возраста были выделены три подгруппы: практически здоровые мужчины — военнослужащие, мужчины без АГ или с установленным диагнозом АГ вне обострения. Среди практически здоровых мужчин среднего возраста распределение обследованных лиц по типам индивидуальной МЧ оказалось схожим с аналогичным показателей в группе детей — доминировали лица с низкой и высокой по гипотензивному варианту МЧ. Частота случаев высокой МЧ по гипертензивному варианту была наиболее низкой, хотя и выше, чем в группе детей. Среди мужчин без АГ почти в 4 раза повышалась частота случаев высокой МЧ по гипертензивному варианту и в 2 раза снижалась — по гипотензивному варианту. В подгруппе лиц с АГ частота случаев высокой МЧ по гипертензивному варианту повышалась еще в полтора раза по сравнению с мужчинами без АГ, и этот показатель становился выше, чем в подгруппе практически здоровых лиц, в 5,6 раза. Разница в распределении мужчин по степени МЧ в трех указанных подгруппах статистически значима (см. табл. 1).

В группе мужчин старческого возраста лица с высокой МЧ по гипотензивному варианту выяв-

Распределение лиц разного возраста по уровню систолического артериального давления до и во время экспресс-теста с магнитной нагрузкой

Группа	До теста в группах с магниточувствительностью				Во время теста в группах с магниточувствительностью			
	низкой	средней	высокой по гипотензивному варианту	высокой по гипертензивному варианту	низкой	средней	высокой по гипотензивному варианту	высокой по гипертензивному варианту
Дети	99±3,1 ²⁾ *	103±2,3 ²⁾ *	115±2,5 ²⁾ *	84	97±2,8	95±3,4 ¹⁾ *	94±2,3 ¹⁾ *	102
Подростки, в том числе	122±2,1 ²⁾ *	122±1,9 ²⁾ *	132±2,3 ²⁾ *	113±3,0 ²⁾ *	121±2,2 ²⁾ *	113±1,8 ^{1), 2)} *	116±2,9 ¹⁾ *	120±2,4 ¹⁾ *
без признаков АГ	122±2,2 ²⁾ *	122±1,9 ²⁾ *	135±3,6 ²⁾ *	114±2,7 ²⁾ *	120±2,5	114±1,9 ¹⁾ *	119±3,4 ¹⁾ *	119±2,8 ¹⁾ *
с признаками АГ	127±5,2	110	135±5,0	120±5,8	125±5,6	100	115±5,0 ¹⁾ *	130±5,8
Лица среднего возраста, в том числе	137±1,8 ²⁾ *	144±3,5	156±4,1 ²⁾ *	131±3,0 ²⁾ *	136±8	135±4 ¹⁾ *	140±4,1 ¹⁾ *	144±3,4 ¹⁾ *
практически здоровые	137±3,5 ²⁾ *	139±4,7	153±4,8 ²⁾ *	126±8,0	136±3,0	125±4,1 ¹⁾ *	140±5,5 ¹⁾ *	152±24,0
без АГ	132±1,6 ²⁾ *	133±3,0 ²⁾ *	145±5,2 ²⁾ *	120±2,1 ²⁾ *	131±1,6	125±2,8 ¹⁾ *	126±3,8 ¹⁾ *	131±2,9 ¹⁾ *
с АГ	156±3,5 ²⁾ *	167±3,3 ³⁾ *	179±8,6 ²⁾ *	148±2,9 ^{2), 3)} *	156±4,7	159±2,8	164±7,5	160±2,7 ¹⁾ *
Лица старческого возраста	134±2,3	143±3,8 ²⁾ *	–	128±3,1 ²⁾ *	132±2,8	136±4,2	–	140±3,7 ¹⁾ *

1)* Статистически значимые отличия по сравнению с АД до теста, $p < 0,05$

2)* Статистически значимые отличия, $p < 0,05$

3)* Статистически значимые отличия, $p < 0,05$

лены не были. Частота случаев низкой и высокой МЧ по гипертензивному варианту была практически одинаково высокой, а средней МЧ — в 1,5 раза ниже.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать несколько обобщений. Первое — это то, что степень магниточувствительности организма ассоциирована с возрастом. Появление высокой МЧ по гипертензивному варианту связано, по крайней мере частично, с пубертатной перестройкой параметров организма, поскольку это возраст, который является критическим периодом онтогенеза для становления репродуктивной системы, когда происходит выраженная перестройка всего гормонального статуса организма. Хорошо известна важная роль различных гормональных систем в регуляции АД [10].

Второе — то, что среди мужчин среднего возраста с АГ высока доля лиц с высокой МЧ по гипертензивному варианту, следовательно, высокая МЧ является дополнительным фактором риска АГ, а лица с высокой МЧ по гипертензивному варианту могут быть отнесены в группу риска по кризовым состояниям в периоды резких колебаний магнитного поля Земли. И, наконец, тот факт, что высокая МЧ по гипотензивному варианту встречается с

наибольшей частотой в группах детей и физически тренированных практически здоровых мужчин, позволяет говорить о ее наибольшей адекватности для сердечно-сосудистой системы организма. Следовательно, отсутствие подобного варианта реагирования у лиц старческого возраста позволяет предположить, что с возрастом существенно изменяется реактивность сердечно-сосудистой системы на внешние физические воздействия, усиливается зависимость организма от изменений геомагнитного поля и повышается вероятность риска развития в эти периоды гипертонических кризов (рисунок).

В табл. 2 представлены результаты измерения систолического АД до и во время проведения пробы на МЧ, на основании которых обследуемые лица были разделены на группы с разной степенью МЧ организма. Обращает на себя внимание тот факт, что среди лиц с высокой МЧ по гипотензивному варианту изначально было более высокое САД, а по гипертензивному варианту — более низкое САД, чем среди лиц в группах с низкой и средней МЧ. Следовательно, при определении риска развития кризовых состояний большее значение имеет не абсолютные значения АД, а направленность их изменений в ответ на магнитную нагрузку.

Выводы

Выявленные особенности распределения по степеням и вариантам МЧ среди мужчин можно отнести к возрастным характеристикам, отражающим изменения в онтогенезе реактивности организма по отношению к природным и преформированным физическим факторам.

Лица с высокой МЧ по гипотензивному варианту в периоды магнитосферных возмущений оказываются в более благоприятном положении, по сравнению с лицами с высокой МЧ по гипертензивному варианту, которые имеют больший риск развития кризовых состояний при колебаниях магнитного поля Земли.

Литература

1. Александров А. А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертония) // Рус. мед. журн. 1997. № 9. С. 559–565.
2. Александров А. А., Розанов В. Б., Пугоева Х. С. и др. Результаты 22-летнего перспективного наблюдения за детьми с нормальным и повышенным артериальным давлением // Проф. заболеваний и укрепление здоровья. 2003. № 5. С. 15–22.
3. Антропова М. В., Бородкина Г. В., Кузнецова и др. Прогностическая значимость адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у детей 10–11 лет // Физиология человека. 2000. № 1. С. 56–61.
4. Бреус Т. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Медицинские эффекты геомагнитных бурь // Клин. мед. 2005. № 3. С. 4–11.
5. Волков В. С., Романова Н. П., Поселюгина О. Б. Потребление поваренной соли и артериальная гипертония // Кардиология. 2003. № 11. С. 36–37.

6. Европейское общество по артериальной гипертонии, Европейское общество кардиологов, 2003. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Артериальная гипертония. 2004. № 2. С. 65–97.

7. Жаркова Л. П., Козлова Л. В., Макарова В. И. и др. Артериальная гипертония детей и подростков: реальная проблема врача-педиатра // Вопр. соврем. педиатрии. 2006. № 5. С. 30–34.

8. Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Особенности артериальной гипертонии в старческом возрасте // Мед. консилиум. 2004. № 12. С. 25–30.

9. Лебедькова С. Е., Евстифеева Г. Ю., Суменко В. В. и др. Профилактика артериальной гипертонии у детей и подростков в рамках международной программы CINDI // Проф. заболеваний и укрепление здоровья. 2006. № 4. С. 17–23.

10. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Масленникова Г. Я. и др. Роль здорового образа жизни в стратегии охраны здоровья населения // Рос. мед. вестн. 2001. № 6. С. 34–36.

11. Трофимов А. В. Новые горизонты геокосмической медицины. Феномен гелиогеофизического импринтирования. Новосибирск: Лада, 2001.

12. Трофимов А. В., Девицин Д. В. Феномен опосредованного биотропного действия космических лучей // Журн. пробл. эволюции открытых систем. 2006. № 2. С. 85–95.

13. Трофимов А. В., Деряпа Н. Р., Марченко Ю. Ю. Способ оценки магнитотропных реакций у здоровых и больных людей // Медицинская магнитология — практическому здравоохранению. Новосибирск, 1991. С. 39–40.

14. Шляхто Е. В., Конради А. О. Классификация артериальной гипертонии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума // Артериальная гипертония. 2002. № 2. С. 98–103.

15. Fagard R. H. Epidemiology of hypertension in the elderly // Amer. J. Geriatr. Cardiol. 2002. № 11. P. 24–27.

16. Updates on the 1987 task force report on big blood pressure in children and adolescents; a working group report from national big blood pressure education program // Pediatrics. 1996. Vol. 98, № 4. P. 649–650.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 86–90

Yu. A. Burda¹, V. G. Selyatitskaya¹, A. V. Trofimov¹, A. V. Shabalin²

ASSOCIATION OF AGE MAGNETOSENSITIVITY DYNAMICS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Scientific Research Centre of Clinical and Experimental Medicine, SB RAMS, Novosibirsk, 2 ul. Acad. Timakova, Novosibirsk 630117, Russia; e-mail: ccem@soramn.ru; ² State Medical University, 34 Krasny pr., 630099 Novosibirsk, Russia; e-mail: shabalin@online.nsk.su

The purpose of the research was to define magneto sensitivity degree in males depending on age and presence or absence of arterial hypertension. It has been shown, that at aging in the examined groups the number of males possessing high magneto sensitivity degree according to hypotensive type of cardiovascular reaction to magnetic test is decreasing (30,2 % in children and up to 0 % in males of senile age) and increasing (2,2 up to 36,0 %, correspondingly) — according to hypertensive type. In the group of middle aged males with arterial hypertension the number of high magneto sensitive persons on hypertensive type was 5 times higher as compared to the group of practically healthy males of similar age. The results obtained demonstrate that at aging reactions of cardiovascular system on external physical impacts essentially change, dependence of an organism on changes of the geomagnetic field amplifies and probability of risk of hypertonic crisis development during the fluctuations of the Earth magnetic field increases.

Key words: magnetosensitivity of males of different age groups, arterial hypertension and magnetosensitivity

Н. Г. Лукьянов¹, В. О. Рожков¹, А. А. Пайвин¹, Г. Г. Хубулава¹, К. Л. Козлов²

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, первая клиника хирургии усовершенствования врачей им. П. А. Куприянова, 198013 Санкт-Петербург, Набережная р. Фонтанки, 106; ² e-mail: lng-home@mail.ru;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Для оценки эффективности коронарного шунтирования (КШ) на диастолическую функцию левого желудочка (ДФЛЖ) у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) была выполнена стресс-доплер-эхоКГ 45 мужчинам в возрасте 65–75 лет до и после КШ.

На основании дооперационного исследования ДФЛЖ больные были разделены на две группы: 1-ю составили пациенты, у которых не было инфаркта миокарда (ИМ) или был мелкоочаговый ИМ в анамнезе, параметры трансмитрального кровотока в покое соответствовали нарушению диастолической функции по типу «нарушенное расслабление»; 2-ю — больные с крупноочаговым ИМ в анамнезе, у которых ДФЛЖ соответствовала типу «псевдонормальный кровоток» (по S. Appleton). В 1-й группе анализ показателей трансмитрального кровотока в покое до и после операции показал нормализующее ее влияние на ДФЛЖ. Во 2-й группе параметры ДФЛЖ указывают на положительное влияние операции и наиболее ярко выражены при сравнении параметров трансмитрального кровотока на стрессе до и после КШ. Таким образом, хирургическая реваскуляризация миокарда способствует улучшению ДФЛЖ, что, в свою очередь, может служить дополнительным критерием при оценке адекватности хирургического лечения ИБС у больных пожилого и старческого возраста с постинфарктным кардиосклерозом различной степени выраженности.

Ключевые слова: *пожилой и старческий возраст, ишемическая болезнь сердца, диастолическая функция левого желудочка, коронарное шунтирование*

Ишемическая болезнь сердца остается одной из основных причин инвалидизации и смертности взрослого населения во всех развитых странах мира, включая Россию, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в ее лечении. Возможности улучшения прогноза у больных пожилого и старческого возраста используются далеко не полностью. В настоящее время в нашей клинике накоплен немалый опыт использования хирургического лечения ИБС у пациентов этой категории. Коронарное шунтирование открыло новые возможности в лечении ранее бесперспективных больных. Число

операций прямой реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце у больных старше 65 лет ежегодно увеличивается на 6–12 % [3, 8, 10]. Следует отметить, что хирургическое лечение ИБС дает выраженный, но не всегда постоянный эффект, так как не предотвращает прогрессирования атеросклероза. Другим лимитирующим фактором операции является нарушение проходимости коронарного шунта. До настоящего времени наиболее широко распространённым методом, позволяющим судить о функционировании шунтов и анастомозов, является рентгеноконтрастная шунтография. Однако это исследование, несмотря на высокую достоверность результатов, не находит широкого применения из-за невозможности многократного и динамического наблюдения, наличия ионизирующего излучения, инвазивности и системных осложнений на фоне тяжелой сопутствующей патологии. На данном этапе развития науки и техники наиболее перспективным методом является использование диагностических возможностей ультразвука. В последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что к наиболее чувствительным маркерам ишемии относится нарушение диастолической функции левого желудочка ДФЛЖ [3, 6, 7, 9]. Особый интерес вызывает тот факт, что у больных пожилого и старческого возраста с ИБС угнетение процесса расслабления миокарда левого желудочка (ЛЖ) может быть единственным и наиболее ранним проявлением поражения, значительно опережающим развитие систолической дисфункции сердечной мышцы. В настоящее время наиболее перспективным неинвазивным методом изучения ДФЛЖ является доплер-эхоКГ и, в частности, стресс-доплер-эхоКГ. Эта методика еще недостаточно внедрена, недостаточно изучена динамика ДФЛЖ

в послеоперационном периоде, которая может быть использована в качестве дополнительного критерия оценки функции шунтов. Ежегодно увеличивается количество операций КШ у больных старше 65 лет, улучшаются результаты лечения. ЭхоКГ и клиническое обследование этих больных в до- и послеоперационном периодах позволили нам провести данное исследование, в котором показаны возможности стресс-доплер-эхоКГ в изучении влияния операции прямой реваскуляризации миокарда на ДФЛЖ и ее роль в комплексной неинвазивной оценке эффективности хирургического лечения ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 45 мужчин в возрасте от 65 до 75 лет (средний возраст $68 \pm 3,4$ года), находившихся на лечении в первой клинике хирургии усовершенствования врачей имени П. А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. У всех больных диагностирована ИБС на основании клинической картины, анамнеза, данных объективного исследования, а также лабораторных и инструментально-функциональных методов исследования. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У всех пациентов имела место выраженная клиническая картина стенокардии, при этом у 12 (26,6 %) — стенокардия III функционального класса, у 28 (62,2 %) — стенокардия IV функционального класса, а у 5 (11,1 %) была диагностирована нестабильная стенокардия. По данным анамнеза, перенесли инфаркт миокарда 32 (71,1 %) человека (мелкоочаговый — 10, крупноочаговый — 22), подтвержденный клинико-инструментальными методами исследования. В 14 случаях (31,1 %) отмечались два и более перенесенных ИМ в анамнезе. Из сопутствующих заболеваний у 16 (35,5 %) больных с ИБС выявлена артериальная гипертензия. Сахарный диабет II типа диагностирован у 7 (15,5 %) больных, гиперлипидемия у 22 (48,9 %) пациентов, мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудов — у 16 (35,5 %) больных.

Тринадцати пациентам выполнены оперативные вмешательства на периферических артериях до и после КШ, а в одном случае была проведена одномоментная операция на бедренно-подколенном сегменте и прямая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения и нормотермической калиевой кардиopleгии. В исследовании не включались больные с пороками сердца.

Для уточнения характера поражения венечных артерий проводили ангиографию коронарных артерий, по данным которой поражение трех и более коронарных артерий выявлено у 34 (75,5 %) пациентов, двух — у 10 (22,2 %), одной — у одного (2,2 %) больного. Поражение ствола левой коронарной артерии было выявлено у 14 (31,1 %) больных. Всем пациентам была выполнена операция КШ. Реваскуляризация двух артерий выполнена у 12 (26,6 %) больных, трех — у 26 (57,7 %), четырех — у 7 (15,5 %). Все функциональ-

ные исследования проводили на фоне отмены лекарственных препаратов (кроме нитроглицерина при необходимости). Объем анализируемых исследований представлен в табл. 2.

Все ультразвуковые исследования проводили на аппарате «Acuson Seguoia 512» фирмы Acuson (США).

При анализе эхоКГ учитывали локализацию нарушений локальной сократимости, фракцию выброса, конечный систолический размер, конечный диастолический объем, индекс нарушенной локальной сократимости.

Стресс-эхоКГ осуществляли по методике S. Iliceto и соавт. (1985). В качестве нагрузочного теста использовали чреспищеводную электростимуляцию (ЧПЭС) левого предсердия. Пробу ЧПЭС в сочетании с эхоКГ (стресс-эхоКГ) считали положительной при появлении на фоне стимуляции новых участков нарушений локальной сократимости миокарда или при усугублении нарушений на участках с нарушенной сократимостью в покое. Оценку ДФЛЖ проводили у всех больных по трансмитральному кровотоку. Диастолический трансмитральный кровоток изучали методом импульсной доплер-эхокардиографии при локации из апикального доступа в четырехкамерной проекции, контрольный объем размещали над уровнем передней створки митрального клапана так, чтобы амплитуда диастолического пика была максимальной.

Исследование ДФЛЖ проводили в покое и немедленно после прекращения стимуляции. Определяли следующие доплер-эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ: максимальную скорость потока крови в фазу быстрого наполнения — пик E (см/с); максимальную скорость потока в систолу предсердия — пик A (см/с); отношение E/A (ед.); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) (мс); время изоволюметрического расслабления ($IVRT$) (мс). ЧПЭС проводили с помощью электрокардиостимулятора ЭКСР-2 с плавно регулируемой амплитудой от 0 до 40 мА, частотой импульсов от 0 до 300 в минуту с помощью двухполюсного электрода ПЭДСР-2 с расстоянием между полюсами до 3,0 см. Стимуляцию проводили по стандартному протоколу. Критериями прекращения пробы были достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений, появление типичного ангинозного приступа, ишемической реакции по данным ЭКГ. Пробу считали положительной при сохранении на ЭКГ горизонтального или косонисходящего снижения сегмента ST на 1 мм и более от изолинии при его продолжительности не менее 0,09 с от точки j в первом или последующих постстимуляционных комплексах. При оценке результатов ангиографии коронарных артерий, выполненной всем больным до операции, гемодинамически значимыми считали стенозы 50 % и более (в наиболее информативной проекции). Статистическую обработку результатов проводили с пакетами стандартных статистических программ (Statistica for Windows, Excel, Access). Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента с помощью таблицы «Критические значения t -критерия для трех уровней значимости (d) и чисел степеней свободы (k)». Данные считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. При корреляционно-регрессивном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Таблица 1

ЭКГ в покое была в пределах нормы у 14 пациентов. Мелкоочаговые рубцовые изменения в виде отрицательных зубцов Т и отсутствия нарастания амплитуды зубцов R в грудных отведениях наблюдали у 10 пациентов; крупноочаговые рубцовые изменения в виде патологического зубца Q или комплекса QS — у 22. Нарушение локальной сократимости в покое, по данным эхоКГ (гипокинезия), отмечены у 12 (26,7 %) больных, акинез — у 3 (6,7 %). У 30 (66,7 %) пациентов не было выявлено зон асинергии, однако у 9 из них отмечались гиперэхогенные интрамуральные изменения миокарда. Стресс-эхоКГ проба была положительной в 100 % случаев.

На основании результатов исследования ДФЛЖ были сформированы две группы. В 1-й группе (n=23), составленной преимущественно из больных, у которых не было ИМ или был мелкоочаговый ИМ в анамнезе, в покое параметры трансмиокардиального кровотока соответствовали нарушению диастолической функции по типу «нарушенное расслабление», или I типу. Здесь, по сравнению с контрольной группой, в покое отмечены более низкие значения E ($\rho < 0,01$), E/A ($\rho < 0,001$), удлинение DT ($\rho < 0,001$), $IVRT$ ($\rho < 0,001$), табл. 3, 4.

Во 2-ю группу (n=22) вошли, преимущественно, больные с крупноочаговым ИМ в анамнезе, диастолическая функция соответствовала типу «псевдонормальный кровоток» (по Appleton), что при сопоставлении с данными контрольной группы выражалось в увеличении отношения E/A (1,22 и 1,66), уменьшении A (64,3 и 47,2), DT (196 и 147,4), $IVRT$ (82,5 и 57,7), см. табл. 3, 5.

Среди больных 1-й группы было выявлено два типа нарушений ДФЛЖ при стресс-эхоКГ: усугубление диастолической дисфункции по I типу и «псевдонормальный» тип.

Соответственно, нами были выделены две подгруппы: 1а (n=12) и 1б (n=11). Контрольную группу составили 20 мужчин в возрасте от 38 до 56 лет, у которых при обследовании не было выявлено патологии сердечно-сосудистой системы. Показатели ДФЛЖ в этой группе представлены в табл. 3.

В постстимуляционном периоде в подгруппе 1а отмечены более низкие, по сравнению с исходными, значения E/A (0,89 и 0,73), уменьшение A (70,1 и 85,2), DT (249,4 и 287), $IVRT$ (103,4 и 134,2).

Клиническая характеристика больных

Показатель	л, чел.	%
Всего больных	45	100
Возраст, лет	68±3,4	–
Стенокардия		
II функционального класса	12	26,6
III функционального класса	28	62,2
нестабильная стенокардия	5	11,1
Инфаркт миокарда в анамнезе	32	71,1
мелкоочаговый	10	22,2
крупноочаговый	22	48,9
Генерализованный атеросклероз	16	35,5
Артериальная гипертензия	16	35,5
эссенциальная	10	22,2
симптоматическая	6	13,3
Гиперлипидемия	22	48,9
Сахарный диабет II типа	7	15,5

Таблица 2

Объем анализируемых исследований

Методы обследования	Число больных	
	до операции	после операции
ЭКГ	45	45
ВЭМ	26	18
ЧПЭС	45	45
ЭхоКГ	45	45
Стресс-доплер-эхоКГ	45	45
Коронарография	45	–
Вентрикулография	5	–

Примечание. ВЭМ — велоэргометрия; прочерк — исследование не проводилось

Таблица 3

Допплерографические показатели ДФЛЖ в контрольной группе

Показатель	Средние значения
E , см/с	79,5±1,72
A , см/с	64,3±3,05
E/A	1,22±0,03
DT , мс	196±8,7
$IVRT$, мс	82,5±2,5

В подгруппе 1б и во 2-й группе на стресс-пробе при сравнении с параметрами ДФЛЖ в покое наблюдали увеличение кровенаполнения в раннюю фазу диастолы, что выражалось в увеличении E/A ($\rho < 0,001$), укорочении DT ($\rho < 0,001$), $IVRT$ ($\rho < 0,001$), A ($\rho < 0,001$), см. табл. 4, 5. До КШ

проба стресс-эхоКГ была положительной у 41 (91,1 %) пациента. После операции у больных 1а подгруппы по сравнению с параметрами ДФЛЖ до КШ в покое отмечалось улучшение A (70,1 и 56,07), $IVRT$ (103,4 и 80,4), DT (247,5 и 184) и увеличение отношения E/A (0,89 и 1,28). Динамика показателей ДФЛЖ у больных 1а подгруппы представлена в табл. 6.

Показатели ДФЛЖ у больных подгруппы 1б и 2-й группы в покое до и после КШ представлены в табл. 7. Положительное действие операции прямой реваскуляризации на ДФЛЖ было ярко выражено при сравнении параметров трансмиокардиального кровотока при стресс-доплер-эхоКГ до и после оперативного лечения (в подгруппе 1б E/A (1,66 и 0,89), DT (141,2 и 213,6), $IVRT$ (61,8 и 104,3), соответственно; во 2-й группе E/A 2,09 и 0,96, DT 117,7 и 251, $IVRT$ 44,5 и 110, соответственно, до и после КШ).

Результаты дооперационного исследования ДФЛЖ у больных пожилого и старческого возраста показали, что практически у всех больных, в том числе и у пациентов без ИМ в анамнезе и при отсутствии у них изменений систолической функции ЛЖ, трансмитральный кровоток отличался от нормального. С нашими данными согласуются результаты других исследований [3, 6, 8, 10]. Авторами показано, что при ИБС, кардиомиопатии, гипертонической болезни, пороках сердца изменения диастолической фазы наблюдаются очень часто, в то время как систолические показатели могут быть в пределах нормальных величин. Сравнительный анализ показателей трансмитрального кровотока в группах больных с ИБС до КШ в покое показал, что более существенные изменения ДФЛЖ по типу «псевдонормализации» были выявлены у больных с тяжелым течением ИБС, в частности у больных с поражением ствола левой коронарной артерии и/или крупноочаговым ИМ в анамнезе.

В постстимуляционном периоде у больных пожилого возраста до операции мы выявили два варианта изменений трансмитрального кровотока: в подгруппе 1а — усугубление диастолической дисфункции, при этом отмечались более низкие, по сравнению с исходными значениями, скорость потока крови в фазу быстрого наполнения, удлинение максимальной скорости в систолу предсердия, времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения и изоволюметрического расслабления ЛЖ. В подгруппе 1б и во 2-й группе зафиксированы нарушения ДФЛЖ по типу «псевдонормализации» (при сравнении с параметрами ДФЛЖ в покое наблюдалось увеличение кровенаполнения в раннюю фазу диастолы).

Первый вариант был выявлен у больных без ИМ в анамнезе (или мелкоочаговый ИМ); второй — у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, а также у нескольких пациентов с ИБС, не перенесших ИМ, но при этом у этой категории были выявлены тяжелые многососудистые поражения венечных артерий, включая стеноз левой коронарной артерии. Существенные изменения ДФЛЖ у больных пожилого и старческого возраста с тяжелым поражением коронарного русла и крупноочаговым кардиосклерозом были выявлены другими кардиохирургами, которые изучали состояние ДФЛЖ прямыми методами, а также неинвазивными методами исследования [1, 3, 5, 10].

До КШ проба стресс-эхоКГ была положительной у 41 (91,1 %) пациента. У больных 1а группы сравнительный анализ показателей трансмиокардиального кровотока в покое до и после КШ показал нормализующее действие операции прямой реваскуляризации миокарда на ДФЛЖ, которое сохранялось и при проведении стресс-эхоКГ. У больных подгруппы 1б и 2-й группы (преимущественно с постинфарктным кардиосклерозом) пара-

Таблица 4

Показатели ДФЛЖ у больных подгрупп 1а и 1б в покое и при стресс-эхоКГ до оперативного вмешательства

Показатель	1а подгруппа			1б подгруппа		
	покой	стимуляция	p	покой	стимуляция	p
E , см/с	67,1±3,0	63,4±3,0	>0,05	64,2±2,71	74,2±1,90	>0,05
A , см/с	70,1±3,2	85,2±3,6	<0,05	76,2±2,01	46,5±1,90	<0,001
E/A	0,89±0,02	0,73±0,02	<0,001	0,88±0,03	1,72±0,04	<0,001
DT , мс	249,4±7	287±4,9	<0,01	267,4±3,7	139,4±6,52	<0,001
$IVRT$, мс	103,4±1,2	134,2±3,8	<0,001	120,6±1,5	60,1±1,39	<0,001

метры ДФЛЖ в покое существенно не отличались от таковых в дооперационном периоде, однако при проведении стресс-эхоКГ изменений показателей трансмиокардиального кровотока в постстимуляционном периоде, по сравнению с исходными данными, не выявлено. Наиболее выраженный эффект оперативного вмешательства у этих пациентов наблюдался при сравнении параметров ДФЛЖ при стресс-доплер-эхоКГ до и после оперативного вмешательства. После реваскуляризации в участках миокарда с выраженной дисфункцией наблюдается значительное улучшение сократимости миокарда. Также установлено, что регионарная сократимость улучшается именно в зоне кровоснабжения шунтируемой коронарной артерии, что, наряду с нашими результатами, подтверждается другими авторами [3, 4, 8–10].

Локальное улучшение сократимости при функционирующих шунтах наблюдается даже в зонах с выраженными очагами постинфарктного кардиосклероза, что, по-видимому, происходит за счет уменьшения перинфарктной зоны. Сравнительный анализ динамики ДФЛЖ и фракции выброса ЛЖ до и после КШ показал, что у больных пожилого и старческого возраста с поражением ствола левой коронарной артерии фракция выброса достоверно повышается, тогда как при многососудистом поражении этот показатель меняется недостоверно [10]. Положительное влияние операции КШ на сократительную функцию миокарда ЛЖ лучше выявляется при исследовании во время нагрузки, а в состоянии покоя эти изменения незаметны.

Выводы

Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных пожилого и старческого возраста с ИБС без рубцовых изменений миокарда может наблюдаться независимо от состояния систолической функции ЛЖ и выражается в изменении таких показателей, как время замедления кровотока раннего диастоли-

Таблица 5

Показатели ДФЛЖ у больных 2-й группы в покое и при стресс-эхоКГ до оперативного вмешательства

Показатель	Покой	Стимуляция	<i>p</i>
<i>E</i> , см/с	76,2±2,1	79,6±1,5	>0,05
<i>A</i> , см/с	47,21±2,5	39,6±1,79	<0,001
<i>E/A</i>	1,66±0,03	2,09±0,06	<0,001
<i>DT</i> , мс	147,4±4,09	119,4±1,05	<0,001
<i>IVRT</i> , мс	57,7±1,76	43,4±2,21	<0,001

Таблица 6

Показатели ДФЛЖ у больных подгруппы 1а при стресс-эхоКГ до и после оперативного вмешательства

Показатель	Покой	Стимуляция	<i>p</i>
<i>E</i> , см/с	76,2±2,1	79,6±1,5	>0,05
<i>A</i> , см/с	47,21±2,5	39,6±1,79	<0,001
<i>E/A</i>	1,66±0,03	2,09±0,06	<0,001
<i>DT</i> , мс	147,4±4,09	119,4±1,05	<0,001
<i>IVRT</i> , мс	57,7±1,76	43,4±2,21	<0,001

ческого наполнения, время изоволюметрического расслабления, отношение максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения и максимальной скорости потока крови в систолу предсердия.

Измерение параметров диастолической функции при стресс-доплер-эхоКГ является ранним диагностическим маркером ишемии миокарда. Чувствительность и специфичность стресс-эхоКГ составляет 91,1 %.

У пациентов с крупноочаговым ИМ после операции прямой реваскуляризации миокарда стресс-доплер-эхоКГ позволяет выявить положительное влияние операции на ДФЛЖ.

Операции по прямой реваскуляризации миокарда у больных пожилого и старческого возраста, даже при выраженном постинфарктном кардиосклерозе и ишемической кардиомиопатии,

Таблица 7

Показатели ДФЛЖ у больных подгруппы 1б и 2-й группы в покое до и после оперативного вмешательства

Показатель	1б подгруппа			2-я группа		
	до операции	после операции	<i>p</i>	до операции	после операции	<i>p</i>
<i>E</i> , см/с	64,2±2,71	62,2±3,27	>0,05	76,2±2,1	75,9±2,0	>0,05
<i>A</i> , см/с	76,2±2,01	68,3±3,4	>0,05	47,2±2,5	80,2±4,1	<0,001
<i>E/A</i>	0,88±0,03	0,92±0,02	>0,05	16,6±0,03	0,89±0,001	<0,001
<i>DT</i> , мс	267,4±3,7	252,3±14,5	>0,05	147±4,09	241±13,2	<0,01
<i>IVRT</i> , мс	120,6±1,5	112,4±2,1	<0,05	57,7±1,76	110±5,1	<0,001

оказывают значительное улучшение коронарного кровотока, метаболизма миокарда, ДФЛЖ и способствуют увеличению продолжительности и качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Бащинский С. Е., Осипов М. А. Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стресс-доплер-эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 1992. № 11. С. 26–30.
2. Бурдули Н. М. Неинвазивная оценка функции коронарных шунтов у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования: Дис. докт. мед. наук. М., 1998.
3. Бокерия Л. А., Беришвили Ю. И., Сигаев И. Ю. Современные тенденции и перспективы развития коронарной хирургии // Ан. хир. 1999. № 4. С. 37–45.
4. Бокерия Л. А., Работников В. С., Бузишвили Ю. И. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной функцией миокарда левого желудочка (диагно-

стика, тактика лечения). М.: Изд. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001.

5. Керцман В. П., Василькова Л. С., Почуев Г. Н. Хирургическая тактика и результаты аортокоронарного шунтирования у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца и сниженной фракцией изгнания левого желудочка // Кардиология. 1988. Т. 28, № 6. С. 26–29.

6. Соловьев Г. М., Михеев А. А., Петровский П. Ф. и др. Аортокоронарное шунтирование при нестабильной и ранней постинфарктной стенокардии, обусловленной поражением одной коронарной артерии // Тер. арх. 1990. № 12. С. 37–40.

7. Чиналиев С. К. Аортокоронарное шунтирование у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1996.

8. Hung J., Kelly D., Baird D. et al. Aortocoronary bypass drafting in patients with severe left ventricular dysfunction // J. thorac. cardiovasc. Surg. 1980. Vol. 79. P. 718–723.

9. Takeishi V., Tona-Oka I., Kubota I. et al. Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: Does it coincide with improvement in perfusion? // Amer. Heart J. 1991. Vol. 122. P. 665–670.

10. Voci P., Billotta F., Aronson S. et al. Echocardiographic analyses of dysfunction and normal myocardial segments before and immediately after coronary bypass graft surgery // Anest. Analg. 1992. Vol. 75. P. 213–218.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 91–96

N. G. Lukyanov¹, V. O. Rogkov¹, A. A. Payvin¹, G. G. Khubulava¹, K. L. Kozlov²

DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN SICK PEOPLE OF ELDERLY AND OLD AGE WITH ISCHEMIC HEART DISEASE BEFORE AND AFTER THE CORONARY SHUNTING OPERATION

¹ Military Academy of Medicine, 106 Fontanka nab., St. Petersburg 198013; e-mail: lng-home@mail.ru; ² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110

In order to assess the effect of coronary shunting (CS) on the diastolic function of the left ventricle (DFLV) in sick people of elderly and old age with ischemic heart disease stress-Doppler-echocardiogram was performed on 45 men at the age of 65 to 75 years before and after CS. The patients were formed into two groups on the basis of preoperative study of DFLV. Group I consisted of patients who had no myocardial infarction (MI) or who have had small-focal MI, parameters of transmitral blood flow in rest corresponded to impaired diastolic function on the «disturbed relaxation» type. Group II consisted of patients who have had transmural (large-focal) MI and whose DFLV corresponded to the «pseudonormal blood flow» type (by S. Appleton). Analysis of indices of transmitral blood flow in rest before and after the operation showed its normalizing effect on DFLV in Group I. DFLV parameters in Group II demonstrated positive effect of the operation and were most pronounced when parameters of transmitral blood flow in stress were compared before and after CS. Thus, surgical revascularization of myocardium facilitates improvement of DFLV which can in its turn serve as an additional criterion of assessment of adequacy of CHD surgical treatment of sick people of elderly and old age with post infarction cardio sclerosis of various degree of manifestation.

Key words: *elderly and old age, ischemic heart disease, diastolic function of the left ventricle, coronary shunting*

*К. В. Китачёв¹, Г. Г. Хубулава¹, А. Б. Сазонов¹, К. Л. Козлов², В. А. Кулага¹,
Д. Л. Юрченко¹, Н. Г. Лукьянов¹, Н. Н. Яковлев¹*

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, первая кафедра хирургии усовершенствования врачей им. П. А. Куприянова, 198013 Санкт-Петербург, Набережная р. Фонтанки, д. 106; e-mail: kitachov@mail.ru;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Старение и развитие атеросклероза тесно взаимосвязаны. Возраст 50–70 лет наиболее критичен в развитии сосудистой недостаточности. Основные факторы риска — курение, артериальная гипертензия, мужской пол, генетические и алиментарные нарушения липидного обмена, нарушение толерантности к глюкозе и избыточная масса тела. Важно отметить, что возраст выделяют как самостоятельный фактор развития хронической артериальной ишемии нижних конечностей. Множество патогенетических механизмов, действующих во времени, в конечном итоге приводит к накоплению энтропии (хаоса) на всех структурных уровнях системы кровообращения, являющейся одним из проявлений системного характера атеросклероза в стареющем организме. Старение может быть «нормальным» или «патологическим», вызванным прогрессированием болезни. Облитерирующие заболевания артерий, приводящие к хронической ишемии нижних конечностей, являются одним из распространенных патологических процессов, значительно ускоряющих старение целостного организма, снижая продолжительность и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: *пожилой и старческий возраст, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, ишемия нижних конечностей*

Периферические сосудистые расстройства наиболее часто встречаются в пожилом и старческом возрасте. Это связано с регрессом функции сосудистой стенки и преобладанием заболеваний, в патогенетические механизмы которых входит повреждение стенки кровеносных сосудов (атеросклероз, сахарный диабет, гипертоническая болезнь) [2, 3, 5, 11, 13, 19].

Старение, развитие атеросклероза и склонность к тромбообразованию тесно взаимосвязаны, что обусловлено процессами, происходящими в увядающем организме. Возраст 50–70 лет является наиболее критическим в развитии выраженных форм сосудистой недостаточности. В этой группе населения отмечается наибольший прирост частоты встречаемости хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [2, 4–6, 9, 15, 21].

Ишемия относится к типовым нарушениям периферического кровообращения и является важнейшим патологическим процессом, обуславливающим развитие кислородного голодания тканей.

Спектр причин хронической ишемии включает в себя стенозирование и последующую облитерацию артерий при атеросклеротическом процессе, вазоспазм из-за высвобождения цитокинов из атеросклеротической бляшки, богатой активными макрофагами, а также тромбоз и эмболию [3, 6, 12, 13, 15, 18]. При этом около 80 % заболеваний сосудов приходится на атеросклероз. К более редким причинам хронической артериальной недостаточности нижних конечностей относят артериит, экстравазальную компрессию и дисплазию сосудистой стенки [5, 12, 13, 18].

В литературе описано множество факторов, приводящих к развитию стеноокклюзирующих заболеваний артерий. Основными являются курение, артериальная гипертензия, мужской пол, генетические и алиментарные нарушения липидного обмена, нарушение толерантности к глюкозе и избыточная масса тела. Важно отметить, что возраст выделяют как самостоятельный фактор развития хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [3, 4, 6].

Доказано, что мужской пол способствует развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца и хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Циклические колебания уровня эстрогенов в женском организме положительно влияют на вазодилататорную функцию эндотелия. Хотя после 60 лет вазореактивность артерий достоверно не различается у мужчин и женщин [5, 7], к этому возрасту артериальная система у женщин находится в более сохранном состоянии.

Курение — общепризнанный фактор риска развития облитерирующих заболеваний сосудов. Его основными патологическими механизмами являются действие двух компонентов табачного дыма — окиси углерода и никотина. Окись углерода ухудшает процесс транспорта кислорода к тканям, блокируя гемоглобин (в крови курильщиков определяют до 10 % его недиссоциированного соединения — карбоксигемоглобина), повреждает

эндотелий, повышает способность тромбоцитов к адгезии и агрегации. Никотин, обладая вазоспастическим действием на измененные артерии с одновременным увеличением потребности в кислороде, создает условия для развития ишемии [5, 7, 10, 11, 20].

Артериальная гипертензия приводит к более выраженному повреждению эндотелия «пульсовым ударом», особенно в местах бифуркации артерий, в результате чего происходит более интенсивное проникновение липопротеидов в артериальную стенку и, как следствие, рост атеросклеротической бляшки. В качестве компенсаторного механизма в ответ на избыточное давление на стенку артерии выступает ее утолщение, которое, в свою очередь, облегчает накопление липопротеидных соединений и формирование атеросклеротической бляшки [10, 12, 14, 16, 20].

Гиперлипотеидемия может иметь генетически обусловленный и алиментарный характер. Различают пять типов гиперлипотеидемии [8, 20]. I и V типы обусловлены генетическим дефектом, в популяции встречаются крайне редко и не являются ведущими в развитии облитерирующего атеросклероза. Наиболее атерогенными являются IIa тип — семейная гиперхолестеринемия (характеризуется повышенным содержанием липопротеидов низкой плотности), IIb тип — повышенное содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности и III тип — сочетание высокого уровня холестерина и триглицеридов с наличием флотирующих β -липопротеидов.

Для лиц пожилого и старческого возраста более характерен IV тип — повышение уровня триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. Нередкое сочетание этого типа с сахарным диабетом и алиментарным ожирением наиболее опасно с точки зрения развития облитерирующего атеросклероза нижних конечностей [5, 8, 9, 11, 17].

Холестерин и триглицериды являются первичным субстратом, которые, накапливаясь в поврежденной артериальной стенке, дают начало атеросклеротическому процессу. Вряд ли этот феномен можно отнести к факторам риска, его следует рассматривать как один из ведущих патогенетических механизмов, приводящих к ишемии тканей [1, 3, 8, 10, 14].

Повышенное содержание липопротеидов в крови обуславливает изменение состава клеточных мембран, приводящее к нарушению функции кальциевого и натриевого насосов, деградации митохондрий. Такое воздействие на форменные элементы крови способствует, в конечном итоге, изменению реологических свойств крови, повышению адгезивной способности эритроцитов и тромбоцитов, укорочению времени их жизни. Кислородтранспортная функция крови страдает в результате снижения

диффузии кислорода через мембрану эритроцита, слой плазмы, стенку капилляра и прекапиллярное пространство, усугубляя каскад метаболических нарушений в тканях. Начинает преобладать анаэробный путь энергопродукции, усиливаются процессы перекисного окисления липидов. Это, в свою очередь, замыкает порочный круг, усиливая повреждение мембран эндотелиоцитов и облегчая проникновение липопротеидов в артериальную стенку [3, 4, 10, 12, 13, 15, 19].

Формирование атеросклеротических изменений ведет к утрате эластичности сосудистой стенки, в результате чего изменяется динамика пульсовой волны. Бляшки являются источником трех основных патологических механизмов, участвующих в облитерации артерий: высвобождения цитокинов, активирующих агрегацию тромбоцитов, дистальной эмболии и стеноза просвета сосуда, механически препятствующего кровотоку [12, 16, 17, 20].

Важная роль принадлежит воспалительным явлениям, характеризующимся активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, образованием цитокинов и факторов роста, активацией комплемента. Изменяется баланс коллагена, накапливаются продукты его деградации, что создает предпосылки к извращенному синтезу белка и последующей аутоиммунной реакции [1, 6, 14, 15].

При атерогенезе, кроме описанных патогенетических механизмов, существуют факторы, объединенные общим понятием — инфекционно-токсические, которые также могут быть отнесены к ведущим. В настоящее время возрос интерес к влиянию инфекции в развитии патологических изменений сосудистой стенки. В изучении роли инфекции в патогенезе атеросклероза определились два направления: выяснение роли герпесвирусных и хламидийной инфекций. Доказано, что под влиянием ферментов и токсинов, продуцируемых инфекционным агентом, возникают вторичные патогенные факторы: свободнорадикальное перекисное окисление, тромбообразование, иммунные реакции гуморального и клеточного типов [1, 5, 7, 8].

Стеноокклюзирующие заболевания артерий являются причиной локального обеднения капилляров форменными элементами крови, трансформации функционирующих капилляров в плазматические и их окончательной инволюции. Изменение микроциркуляторного русла при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей ведет к ограничению доставки кислорода, энергетических и пластических веществ в ткани, а также задержке в них продуктов обмена веществ. Нарушение обменных процессов приводит сначала к обратимым, а затем к необратимым повреждениям тканей, прежде всего в дистальных сегментах нижних конечностей [2, 9, 12, 13, 16, 19].

Многообразие патогенетических механизмов, действующих во времени, в конечном итоге приводит к накоплению энтропии на всех структурных уровнях системы кровообращения. Стенозирование и последующая облитерация артериального русла приводят к ишемии, запускающей, в свою очередь, один из ведущих интегральных патофизиологических алгоритмов инволютивных изменений, создающих условия для ускоренного отмирания [15, 17, 18, 20].

Это в полной мере относится и к развитию хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, являющейся одним из проявлений системного характера атеросклероза в стареющем организме [4, 9, 13, 19, 21].

Старение — сложный феномен целостного организма, процесс постоянного снижения функционирования сложной открытой самообновляющейся системы. Данный процесс протекает разными темпами с преобладанием тех или иных механизмов, реализуясь различными типами. Старение может быть «нормальным» или «патологическим», вызванным прогрессированием болезни [6, 12, 15]. Облитерирующие заболевания артерий, приводящие к хронической ишемии нижних конечностей, являются одним из распространенных патологических процессов, значительно ускоряющих старение целостного организма и снижающих продолжительность и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Ардаматский И. А. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе // Рос. кардиол. журн. 1998. № 4. С. 3–10.
2. Асланов А. Д., Михайлов И. П., Жулин Д. В. и др. Сравнительная оценка различных способов лечения хронической критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста // Вестн. хир. 2003. Т. 162, № 4. С. 83–86.
3. Брискин Б. С. (ред.). Хирургические болезни в гериатрии: Руководство. М.: Бином, 2006.

4. Дибиров М. Д., Гаджимурадов Р. У., Евсеев Ю. Н. и др. Хирургическое лечение больных пожилого и старческого возраста с хронической ишемией при дистальных окклюзиях // Вестн. хир. 2000. Т. 159, № 4. С. 85–88.

5. Дуданов И. П. и др. Мультифокальный атеросклероз. Петрозаводск: ПГУ, 2004.

6. Зайчик А. Ш. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. Л.: ЛПМИ, 1987.

7. Иванова О. В. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Тер. арх. 1997. № 6. С. 75–78.

8. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб., 1995.

9. Леменев В. Л., Михайлов И. П., Жулин Д. В. и др. Операции шунтирования из отдаленных сосудистых бассейнов в лечении критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. 2003. № 12. С. 27–33.

10. Мартынов А. И. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика и лечение // Клин. мед. 1997. № 12. С. 8–14.

11. Петровский В. И. Мультифокальный атеросклероз: клиничко-патогенетические параллели // Актуальные проблемы ангионеврологии: Мультифокальный атеросклероз: Лекции / Под ред. А. В. Покровского, И. П. Дуданова. Петрозаводск, 2002. С. 100–106.

12. Рибера-Касадо Д. М. Старение и сердечно-сосудистая система // Клин. геронтол. 2000. № 11–12. С. 97–108.

13. Сухарев И. И., Гуч А. А., Никульников П. И. и др. Показания и выбор оперативного лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом пожилого и старческого возраста // Клин. хир. 2001. № 8. С. 47–49.

14. Токарев А. В. Артериальная гипертензия и возраст. Киев: Здоровье, 1997.

15. Шабалин В. Н. (ред.). Руководство по геронтологии. М.: Цитадель-трейд, 2005.

16. Berkoff H. Management of the vascular patients with multisystem atherosclerosis // Progr. cardiovasc. Dis. 1987. Vol. 29. P. 174–206.

17. Gregg E. W., Sorlie P., Paulose-Ram R. et al. Prevalence of lower-extremity disease in U.S. adult population >40 years of age with and without diabetes // Diabetes Care. 2004. Vol. 27, № 7. P. 1591–1597.

18. Mattox K. L. Vascular trauma // In: Hamovici H., Callow A. D., Ernst C. B. et al. (eds.). Haimovici's Vascular Surgery. Norwalk CT: Appleton and Lange, 1989. P. 373–379.

19. Murabito J. M., T'vans J. C., Larson M. G. et al. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death // Arch. intern. Med. 2003. Vol. 163, № 8. P. 1939–1942.

20. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 // Nature. 1993. Vol. 362. P. 801–809.

21. Van der Meer I. M., Iglesias del Sol A., Hak A. E. et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree // Stroke. 2003. № 34. P. 2374–2379.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 97–99

K. Kitachov¹, G. Khubulava¹, A. Sazonov¹, K. Kozlov², V. Kulaga¹, D. Yurchenko¹, N. Lukyanov¹, N. Yakovlev¹

PATHOGENESIS OF CHRONIC LOWER EXTREMITIES ARTERIAL INSUFFICIENCY IN GERONTOLOGICAL PATIENTS

¹ Military Academy of Medicine, 106 Fontanka nab., St. Petersburg 198013; e-mail: kitachov@mail.ru; ² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110

Peripheral artery disease can be most frequently observed at elderly and senile age. Aging, development of atherosclerosis and propensity to thrombosis are closely interconnected. The age of 50–70 years is the most critical to developing vascular insufficiency. The basic risk factors are smoking, arterial hypertension, male sex, genetic and alimentary infringements, diabetes and obesity. Chronic arterial insufficiency displays system character of atherosclerosis in elderly patients. The arterial diseases resulting in a chronic ischemia of legs are one of the widespread pathological processes considerably accelerating aging, reducing longevity and quality of a life in elderly and senile patients.

Key words: elderly and senile age, chronic arterial insufficiency of lower limbs, ischemia of lower limbs

Т. А. Боровкова, В. С. Мякотных

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru

В течение многих лет наблюдались 190 больных пожилого и старческого возраста с кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологией, неоднократно лечившихся в стационаре, но все же погибших либо от острого инфаркта миокарда или его последствий ($n=145$), либо от ишемического инсульта ($n=45$). Во всех случаях произведено посмертное патоморфологическое исследование и определены клинические и патоморфологические взаимоотношения между двумя ведущими «мишенями» сосудистых поражений — головным мозгом и миокардом. Клинически у больных с острым инфарктом миокарда и его последствиями увеличивается степень выраженности церебрального неврологического дефицита и вероятность ишемического инсульта, который, в свою очередь, приводит к расстройствам сердечной деятельности и прогрессированию ишемии миокарда. Морфологически сочетание кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии проявляется в нарастании выраженности атеросклероза в сосудах основания головного мозга, коронарных и подвздошных артериях. Рекомендуется профилактика вторичной сосудистой патологии при выявлении любой первичной ее локализации.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, взаимоотношения

Универсальность, полиорганность атеросклеротического процесса в пожилом и старческом возрасте признана сегодня практически всеми исследователями независимо от их основной медицинской специальности [4–6, 12–14]. Широко известными являются факты коронарной смерти больных, страдающих, преимущественно, цереброваскулярной патологией, и, наоборот, цереброваскулярной летальности лиц с преобладанием клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), даже факты сочетанного развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [14]. При этом далеко не решенными остаются вопросы клинико-морфологических взаимоотношений между различными «мишенями» атеросклеротического поражения, особенно сердца и головного мозга, требующие дополнительного изучения на основе

длительного, многолетнего, даже пожизненного наблюдения такого рода больных с последующим патоморфологическим исследованием органов, пораженных сосудистым процессом.

Цель исследования — изучение клинических и патоморфологических взаимоотношений между сосудистыми, атеросклеротическими поражениями головного мозга и миокарда в процессе длительных, многолетних клинико-морфологических исследований больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Наблюдались 190 мужчин пожилого и старческого возраста, неоднократно в течение многих лет лечившихся в стационаре Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн от момента клинического дебюта сосудистого заболевания до наступления летального исхода, непосредственной причиной которого были: а) фатальная кардиоваскулярная патология — 1-я основная группа наблюдений ($n=145$; средний возраст $75,52 \pm 1,21$ года); б) фатальная цереброваскулярная патология — 2-я группа сравнения ($n=45$; средний возраст $71,62 \pm 2,44$ года).

При жизни все пациенты были в полном объеме обследованы клинически с использованием лабораторных и инструментальных методов, и тот или иной клинический диагноз был полностью подтвержден и соответствовал Международной классификации болезней МКБ-10.

Посмертно во всех случаях было проведено патологоанатомическое исследование с использованием гистологических и морфометрических методов. При сравнительном анализе морфологических проявлений атеросклероза использовалась известная отечественная морфологическая классификация атеросклероза [1, 2], в которой выделяется 5 стадий (липоидоз, липосклероз, атероматоз, атерокальциноз, атероматоз с формированием язв и кальциноз с изъязвлением) и 5 степеней поражения сосудов (1 — поражение менее $\frac{1}{16}$ площади интимы сосуда; 2 — поражение менее $\frac{1}{8}$; 3 — поражение менее $\frac{1}{4}$; 4 — поражение менее $\frac{1}{2}$; 5 — поражение более $\frac{1}{2}$).

В 1-й основной группе наблюдений во всех случаях имел место коронарный дебют заболевания по типу стенокардии, а непосредственной причиной смерти был острый инфаркт миокарда (ОИМ) или его последствия. При этом у 88 (60,69%) из 145 больных инфаркт был единственным, у 57 (39,31%) — повторным, на фоне имевшего место после первого перенесенного инфаркта миокарда постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). Зоны ПИКС соответствовали данным литературы [2]: задняя стенка — $\frac{2}{3}$, передняя — $\frac{1}{3}$. Давность первого инфаркта миокарда по отношению к последнему, послужившему причиной летального исхода, составила, в основном, 3–6 лет (41 из 57 больных; 71,93%). В анамнезе 24 (16,55%) больных имели место острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) типа ишемических инсультов, у 10 (41,67%) из них последствия ОНМК сочетались с ПИКС. Правосторонняя локализация церебрального ишемического очага имела место у 15 (62,50%) из 24 больных, левосторонняя — у 9 (37,50%). Преимущественно были поражены лобные (33,33%) и теменные (29,17%) области головного мозга. Кроме того, в 46 (31,72%) из 145 наблюдений при патологоанатомических исследованиях были выявлены лакунарные инфаркты (ЛИ) головного мозга [5–9, 16, 17], но данный диагноз ни в одном случае не «звучал» клинически, а церебральная патология этих больных рассматривалась в качестве хронической ишемии мозга, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). В качестве сопутствующего кардиологическому диагнозу ДЭ наблюдалась во всех случаях, при этом у 121 больного с отсутствием указаний на перенесенные ОНМК преобладала ДЭ II стадии по Е. В. Шмидту [15] в 95 (78,51%) случаях. Сосудистый вариант деменции различной степени выраженности наблюдался при жизни у 48 (33,10%) больных, из них ПИКС отмечен у 22 (45,83%), ОНМК в анамнезе — у 9 (18,75%). У 43 (29,66%) из 145 больных наблюдались нарушения сердечного ритма, из них мерцательная аритмия (МА) у 25 (58,14%), сложные расстройства ритма — у 18 (41,86%). У 100% больных имела место артериальная гипертония (АГ) и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), у 31 (21,38%) — III–IV стадии по Фонтейну; при этом у 7 (22,58%) из них проведена операция ампутации нижней конечности на разных уровнях. У 19 (13,10%) больных был сахарный диабет (СД) различной степени выраженности, у 8 (5,52%) — паркинсонизм, у 10 (6,90%) — опухоли различной локализации и степени злокачественности.

Среди больных 2-й группы сравнения церебральный дебют универсального сосудистого патологического процесса имел место у 22 (48,89%) больных, коронарный — у 19 (42,22%), начало заболевания с клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей — у 4 (8,89%). Все больные погибли от ишемического инсульта или его последствий. Правосторонняя локализация церебрального ишемического очага отмечена в 19 (42,22%), левосторонняя — в 26 (57,78%) наблюдениях; преобладала обширная полушарная ($n=12$; 26,67%) и теменно-височная ($n=8$; 17,78%) локализация очага поражения. В целом, распространенность морфологически определяемого церебрального дефекта была выше, чем у представителей 1-й, основной группы,

чем, возможно, в определенной степени и объясняется преимущественно церебральный танатогенез. В 21 (46,67%) наблюдении (средний возраст $72,54 \pm 4,35$ года) при патоморфологическом исследовании выявлены ЛИ головного мозга, в 13 (61,9%) из них — множественные. У 7 (53,85%) из этих 13 больных, перенесших как «большой» ишемический инсульт, так и ЛИ, в течение трех суток дополнительно к ишемическому инсульту развился ОИМ, что, вероятно, и ускорило летальный исход. Среди представителей 1-й основной группы наблюдений указанных комбинаций ОНМК и ОИМ не отмечено. У 6 (13,33%) из 45 больных при жизни имел место паркинсонизм, у 3 (6,67%) — сахарный диабет, у 1 (2,22%) при патоморфологическом исследовании обнаружен опухолевый процесс, не повлиявший на причину смерти. У 12 (26,67%) больных имели место перенесенные до инсульта ОИМ, у 2 — повторные. Таким образом, всего 19 (42,22%) больных группы сравнения перенесли ОИМ, но ПИКС развился только в указанных 12 наблюдениях.

Результаты и обсуждение

Сопоставления проводились между клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии, имевшими место при жизни, и вариантами и выраженностью клинической симптоматики ишемической болезни сердца, а также между соответствующими морфологическими изменениями как со стороны сердца, так и головного мозга, обнаруженными на вскрытии. При этом мы сочли целесообразным отдельно рассмотреть указанные взаимоотношения сначала у представителей 1-й основной группы наблюдений, затем у представителей 2-й группы (сравнения).

Результаты клинических сопоставлений вариантов неврологической симптоматики у больных 1-й основной группы в зависимости от числа перенесенных ОИМ представлены в табл. 1.

В подгруппе наблюдений с наличием повторных ОИМ, ПИКС ($n=57$) достоверно ($p<0,05$) преобладают грубые двигательные и чувствительные расстройства, экстрапирамидная симптоматика, координаторные нарушения, в основном в форме головокружений, выраженные трофические, а также бульбарные и псевдобульбарные симптомы. Все это при том, что относительное число больных, перенесших ОНМК, было примерно одинаковым среди лиц с единичными и повторными ОИМ — соответственно, 15,91 и 17,54%. Складывается такое впечатление, что повторные острые сердечные катастрофы приносят свой собственный негативный вклад в развитие и степень выраженности церебральной недостаточности, клинически выражающейся той или иной степенью функциональных расстройств, хотя, с другой стороны, дан-

Варианты неврологических расстройств у больных 1-й основной группы больных, умерших от ОИМ

Неврологические расстройства	Всего, n=145		Первичные ОИМ, n=88		Повторные ОИМ, n=57	
			из них с последствиями ОНМК			
	n	%	n	%	n	%
Двигательные	18	12,41	10	11,36	8	14,03
легкие	8	5,51	6	6,82	2	3,51
грубые	10	6,9	4	4,55	6	10,53*
Экстрапирамидные	8	5,52	3	3,41	5	8,77*
Чувствительные	44	30,34	25	28,41	19	33,33
легкие	35	24,14	21	23,86	14	24,56
грубые	9	6,2	4	4,55	5	8,77*
Координаторные	90	62,07	42	47,73	48	84,21*
нистагм	77	53,1	33	37,5	34	59,65
атаксия	89	61,38	45	51,14	44	77,19
головокружения	88	60,69	42	47,73	46	80,7*
Кохлеарные	89	61,38	45	51,14	44	77,19
Речевые	24	16,55	14	15,91	10	17,54
Вегетативные	145	100	88	100	57	100
Трофические	7	4,83	3	3,41	4	7,02
легкие	4	2,76	2	2,27	2	3,51
грубые	3	2,07	1	1,14	2	3,51*
Бульбарные и псевдобульбарные	8	5,51	3	3,41	5	8,77*
Психические	145	100	88	100	57	100
умеренные	97	66,89	62	70,45	35	61,4
грубые	48	33,11	26	29,55	22	39,6

Здесь и в табл. 3–6: * $p < 0,05$

ные расстройства несомненно встречаются чаще и представляются более выраженными у больных с перенесенными ОНМК ($n=24$), что отражено в табл. 2.

Разумеется, повторные ОИМ, ПИКС дополнительно усугубляют течение хронической недостаточности мозгового кровообращения, ДЭ, так как при этом происходит снижение церебральной перфузии на фоне низкого сердечного выброса, образование повторных ЛИ, что приводит к быстрому развитию сосудистой деменции и увеличивает вероятность возникновения «больших» ишемических инсультов. Действительно, при сочетании последствий ОНМК и ПИКС ($n=10$) в 6 (60%) случаях при посмертном морфологическом исследовании были обнаружены ЛИ головного мозга, в 9 (90%) при жизни пациентов была диагностирована наиболее выраженная, 3-я стадия ДЭ. В целом, ЛИ головного мозга также несколько чаще встречались у больных с повторными ОИМ, ПИКС, чем у перенесших единичный ОИМ — соответственно, в

23 (40,35%) из 57 и в 23 (26,14%) из 88 наблюдений. При данном условии, даже при отсутствии в анамнезе отчетливых указаний на перенесенные ОНМК, но на фоне повторных ОИМ, вполне возможно развитие достаточно выраженных церебральных расстройств, клинически проявляющихся отчетливой, даже грубой неврологической симптоматикой, что и было констатировано нами и расценивалось в качестве прогрессирующей хронической ишемии мозга.

В табл. 3 и 4 представлены основные варианты сердечно-сосудистых нарушений как в зависимости от повторяемости ОИМ, так и от наличия указаний на перенесенные ОНМК. Результаты анализа свидетельствуют о том, что только сложные нарушения сердечного ритма достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались в случаях повторных ОИМ при развитии ПИКС. Статистически достоверного преобладания других вариантов сердечно-сосудистых расстройств, в том числе диабетической ангиопатии, облитерирующих поражений артерий нижних

**Варианты неврологических расстройств у представителей 1-й основной группы
в зависимости от наличия или отсутствия последствий перенесенного ОНМК**

Неврологические расстройства	С последствиями ОНМК, n=24		Без последствий ОНМК, n=121	
	n	%	n	%
Двигательные	18	75,00*	–	–
легкие	8	33,33*	–	–
грубые	10	41,67*	–	–
Экстрапирамидные	5	20,83*	3	2,48
Чувствительные	24	100,00*	20	16,53
легкие	15	62,50*	20	16,53
грубые	9	37,50*	–	–
Координаторные	24	100,00*	66	54,55
нистагм	24	100,00*	53	43,8
атаксия	24	100,00*	65	53,72
головокружения	24	100,00*	64	52,89
Кохлеарные	24	100,00*	65	53,72
Речевые	24	100,00*	–	–
Вегетативные	24	100,00	121	100
Трофические	5	20,83*	2	1,65
легкие	3	12,50*	1	0,83
грубые	2	8,33*	1	0,83
Бульбарные и псевдобульбарные	5	20,83*	3	2,48
Психические	24	100,00	121	100
умеренные	4	16,67	93	76,86*
грубые	20	83,33*	28	23,14

* $p < 0,05-0,01$

конечностей, расстройств сердечного ритма, в целом, у пациентов с повторными ОИМ не отмечено. Это, в общем, не согласуется с литературными данными [1, 2, 4] и, возможно, связано с пожилым и старческим возрастом наблюдавшихся нами больных, в котором представляется облигатной универсальностью атеросклеротического поражения как в клиническом, так и в морфологическом отношении [5, 11, 14].

Совсем иная картина вырисовывается при сопоставлении ряда вариантов сердечно-сосудистых расстройств с фактом присутствия в анамнезе больного ОНМК, ишемического инсульта (табл. 4).

Среди пациентов 1-й основной группы с последствиями ОНМК достоверно чаще, чем среди лиц, не переносивших церебральные сосудистые катастрофы, встречаются расстройства сердечного ритма, что особенно касается МА. Объяснение видится в том, что управление ритмом сердца осуществляется двояко. С одной стороны, это следствие достаточно автономной деятельности синусового узла сердца, с другой — центральных,

неспецифических, вегетативных образований головного мозга. При поражении последних как на корковом, так и на подкорковом, например, ядерном, вагусном уровне, могут достаточно легко возникать расстройства биоэлектрической активности головного мозга, в том числе пароксизмального, даже эпилептиформного характера, что вторично, наряду с нарушениями вегетативной регуляции сердечной деятельности, легко приводит к расстройствам сердечного ритма [3, 10].

Интересен тот факт, что все 6 случаев наиболее клинически тяжелых III–IV стадий ОААНК, наблюдавшиеся у пациентов, перенесших ОНМК, пришлось на лиц с повторными ОИМ, ПИКС, а вот диабетическая ангиопатия как раз не встречалась вообще у этих самых тяжелых, на наш взгляд, больных, что еще раз подтверждает наше мнение о том, что СД в пожилом, особенно старческом возрасте уже не является фактором, значительноотягощающим течение универсального атеросклероза. Подобное утяжеление, вероятно, более характерно и наглядно проявляется раньше, являясь неблаго-

Таблица 3

Варианты сердечно-сосудистых расстройств у представителей 1-й основной группы наблюдений и их зависимость от первичности или повторности ОИМ

Сердечно-сосудистые расстройства	Первичные ОИМ, n=88		Повторные ОИМ, n=57	
	из них с последствиями ОИМ			
	14 (15,91 %)		10 (17,54 %)	
	n	%	n	%
Нарушения сердечного ритма	24	27,27	19	33,33
МА	17	19,32	8	14,03
Сложные нарушения ритма	7	7,95	11	19,29*
СД, диабетическая ангиопатия	11	12,5	8	14,03
ОААНК I–II стадий	70	79,54	44	77,19
ОААНК III–IV стадий	18	20,45	13	22,81

Таблица 4

Зависимость вариантов сердечно-сосудистых расстройств у представителей 1-й основной группы наблюдений от перенесенных или не перенесенных ОИМ

Сердечно-сосудистые расстройства	При последствиях ОИМ, n=24		Без последствий ОИМ, n=121		ПИКС+ последствия ОИМ, n=10	
	n	%	n	%	n	%
Нарушения сердечного ритма	13	54,17*	30	24,79	3	30
МА	9	37,50*	16	13,22	1	10
Сложные нарушения ритма	4	16,67	14	11,57	2	20
СД, диабетическая ангиопатия	0	–	19	15,7	0	–
ОААНК I–II стадий	18	75,00	96	79,34	4	40
ОААНК III–IV стадий	6	25,00	25	20,66	6	60
Наличие ЛИ мозга	16	66,67*	30	24,79	6	60

приятным прогностическим фактором сосудистой патологии, но данными наблюдениями мы не располагаем.

Наличие ЛИ головного мозга отчетливо, почти в три раза чаще, чем у лиц, не отягощенных цереброваскулярными катастрофами, морфологически определялось у больных, перенесших ОИМ, в том числе при сочетании повторных ОИМ, ПИКС и последствий ОИМ. Это вполне объяснимо с точки зрения рассмотрения ЛИ в качестве предиктора «большого» ишемического, а иногда и геморрагического инсульта [6–8, 12, 16–18].

Вполне естественно, что клиническая неврологическая симптоматика у представителей 2-й группы сравнения была, в целом, более выраженной и наблюдалась в 100%. Тем не менее, имелись различия в плане отягощенности инсульта кардиологической патологией — ОИМ, ПИКС. Например, у больных с неотягощенным ОИМ или ПИКС инсультом в 100% случаев отмечались координаторные, в 84,62% — легкие психические, в 65,38% — легкие чувствительные и в 57,69% — грубые двигательные расстройства; у больных же,

отягощенных ПИКС, в 100% случаев отмечались грубые психические расстройства, в 75% — бульбарные и псевдобульбарные, в 50% — грубые трофические; в 7 наблюдениях с сочетаниями происшедших практически одновременно ишемического инсульта и ОИМ в 100% случаев отмечались грубые двигательные, чувствительные, координаторные, речевые нарушения, но в то же время легко выраженные психические расстройства.

Таким образом, наличие ПИКС может усугубить неврологическую симптоматику у больных с исключительно ишемическим инсультом, преимущественно по линии бульбарных или псевдобульбарных, трофических и выраженных психических расстройств. Это объяснимо с точки зрения легкости возникновения у пожилых и престарелых больных с сопутствующим ПИКС феномена сосудистого «обкрадывания» по артериальному кругу большого мозга [14], так как при ПИКС изначально легче возникает снижение мозговой перфузии за счет снижения сердечного выброса, минутного объема крови и т.д. Отсюда — те феномены двустороннего, а то и множественного церебрального сосуди-

Таблица 5

Виды сердечно-сосудистых расстройств у больных 2-й группы сравнения, умерших от ишемического инсульта (ИИ)

Сердечно-сосудистые расстройства	Всего, n=45		Первичный ИИ, n=32		Повторный ИИ, n=13	
	n	%	n	%	n	%
ИБС	45	100	32	100	13	100
I-II ФК	11	24,44	11	34,38*	0	–
III-IV ФК	34	83,66	21	65,63	13	100*
ПИКС	12	26,27	6	18,75	6	46,15*
ОИМ+ИИ	7	15,55	7	21,88	0	–
Формы аритмии	15	33,33	11	34,38	4	30,77
МА	11	24,44	7	21,88	4	30,77
Сложные	4	8,89	4	12,5*	0	–
СД	3	6,67	2	6,25	1	–
ОААНК I-II стадий	41	91,11	28	87,5	13	100
ОААНК III-IV стадий	4	8,89	4	12,5*	0	–
Наличие ЛИ мозга	21	46,67	8	25	13	100*

Таблица 6

Варианты сердечно-сосудистых расстройств у больных 2-й группы (сравнения) в зависимости от отягощенности фатального ишемического инсульта, ОИМ и ПИКС

Сердечно-сосудистые расстройства	ПИКС+ОИМ, n=12		Без ПИКС, n=26		ОИМ+ИИ, n=7	
	n	%	n	%	n	%
ИБС	12	100	26	100	7	100
I-II ФК	6	50*	5	19,23	0	–
III-IV ФК	6	50	21	80,77*	7	100
Аритмии	4	33,33	9	34,62	2	28,57
МА	4	33,33	5	19,23	2	28,57
Сложные	–	–	4	15,38	0	–
ОААНК I-II стадий	4	33,33	24	92,31*	–	–
ОААНК III-IV стадий	–	–	2	7,69	7	100
Наличие ЛИ	9	75	8	30,77	4	57,14

стого поражения, особенно в корковых структурах головного мозга, которые приводят к повышенной частоте развития наиболее тяжелой неврологической и психопатологической симптоматики.

У больных же с сочетанием ишемического инсульта и ОИМ (n=7) на фоне тяжелейших двигательных, чувствительных, координаторных, речевых нарушений, вероятно, просто не успевают в остром периоде инсульта развиться столь же тяжелые психические, трофические, бульбарные или псевдобульбарные расстройства, хотя отчетливая тенденция к манифестации указанных симптомов все же имеется; они лишь не достигают высокой степени выраженности.

Представляет также интерес анализ ряда вариантов сердечно-сосудистой патологии как в зависимости от повторности ОИМ (табл. 5), так и от

присутствия или отсутствия инфарктов миокарда, ПИКС (табл. 6).

Необходимо отметить, что из 13 повторных ишемических инсультов в 9 (69,23%) наблюдениях имело место преимущественное поражение теменных отделов головного мозга, васкуляризируемых, в основном, из бассейна средней мозговой артерии. У больных, перенесших ОИМ, стенокардия I-II функционального класса (ФК) встречалась достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем III-IV ФК, что можно объяснить достаточно легким течением предшествующего ОИМ. Это, разумеется, зависело от зоны, глубины поражения сердца и от достаточно хорошего восстановления, связанного, возможно, с адекватным лечением. Напротив, у больных без ОИМ в анамнезе и без клинкоморфологических признаков ПИКС достоверно

Сравнительный анализ морфологических изменений

Морфологические изменения	Варианты фатальной патологии					
	ОИМ, $n=121$		Ишемический инсульт, $n=26$		Ишемический инсульт + ОИМ, $n=43$	
	n	%	n	%	n	%
Множественные ЛИ	30	24,79	8	30,77	29	67,44
Выраженная атрофия	30	24,79	11	42,31	28	65,12
Стенозы сонных артерий >90 %	24	19,83	11	42,31	29	67,44
Атеросклероз сосудов основания мозга, стадия ($M\pm m$)	3,08±0,05		3,16±0,16		3,29±0,12	
Атеросклероз сосудов основания мозга, степень ($M\pm m$)	2,57±0,05		2,64±0,13		2,76±0,09	
Атеросклероз аорты, стадия ($M\pm m$)	4,25±0,08		4,04±0,2		4,04±0,14	
Атеросклероз аорты, степень ($M\pm m$)	3,37±0,03		3,04±0,16		3,34±0,12	
Атеросклероз левой коронарной артерии, стадия ($M\pm m$)	3,46±0,06		3,32±0,17		3,62±0,13	
Атеросклероз левой коронарной артерии, степень ($M\pm m$)	2,78±0,05		2,49±0,13		2,87±0,1	
Атеросклероз правой коронарной артерии, стадия ($M\pm m$)	3,37±0,06		3,0±0,15		3,53±0,12	
Атеросклероз правой коронарной артерии, степень ($M\pm m$)	2,52±0,04		2,3±0,12		2,79±0,08	
Атеросклероз подвздошных артерий, стадия ($M\pm m$)	3,75±0,07		3,96±0,2		3,96±0,14	
Атеросклероз подвздошных артерий, степень ($M\pm m$)	3,07±0,03		2,9±0,15		3,24±0,11	

Примечание. $M\pm m$ — усредненный показатель стадии или степени атеросклеротического поражения сосудов по результатам морфометрии

чаще отмечалась стенокардия III–IV ФК, которая в 7 случаях закончилась развитием тяжелого ОИМ в период развития ишемического инсульта. ОААНК наиболее тяжело протекал у пациентов, умерших впоследствии от сочетания ишемического инсульта и ОИМ; наличие этого диагноза также можно расценить как неблагоприятный прогностический признак.

Для сравнения выраженности морфологических изменений в головном мозге, миокарде, сосудах разного уровня в зависимости от того или иного варианта фатальной патологии все 190 наблюдений были разделены на три группы: а) причина смерти преимущественно кардиоваскулярная ($n=121$); б) причина смерти преимущественно цереброваскулярная ($n=26$); в) в танатогенезе отчетливо участвовали как кардиоваскулярная, так и цереброваскулярная патология ($n=43$). Средний возраст погибших трех сравниваемых групп был, соответственно, $75,55\pm 1,36$; $70,72\pm 3,61$ и $74,54\pm 2,61$ года. Основные результаты представлены в табл. 7.

По локализации и степени выраженности патологических изменений в миокарде особых раз-

личий между группами не обнаружено. Различия касались патологических изменений в веществе головного мозга и морфометрических показателей стадии и степени выраженности атеросклероза в различных сосудах. Частота встречаемости атрофических изменений вещества головного мозга, ЛИ мозга, наиболее выраженных стенозов сонных артерий отчетливо нарастает среди лиц, перенесших как ОИМ, так и ишемический инсульт, по отношению к больным, перенесшим только ишемический инсульт, а особенно ($p<0,01$) — только ОИМ. Подобного же рода тенденция отмечается в отношении стадий и степени выраженности атеросклероза в артериях основания головного мозга, коронарных и подвздошных артериях.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования выявились определенные закономерности взаимоотношений между двумя ведущими «мишенями» сосудистых, атеросклеротических поражений — головным мозгом и миокардом. При этом острые сердечно-сосудистые катастрофы,

ОИМ, особенно повторные, оказывают отчетливое усугубляющее действие на степень выраженности симптомов церебрального неврологического дефицита при хронической ишемии головного мозга и при последствиях перенесенных ишемических инсультов, повышая одновременно вероятность их возникновения. Данная ситуация находит свое объяснение не только в универсальности атеросклеротического процесса, но и в дефиците кровоснабжения церебральных структур, возникающем у больных с ишемией миокарда, что приводит к развитию атрофических церебральных изменений и повторных ЛИ мозга. Тяжелые, повторные цереброваскулярные катастрофы, ишемические инсульты, в свою очередь, через возникающие нарушения в деятельности неспецифических, вегетативных, регулирующих образований, биоэлектрической активности головного мозга способствуют расстройствам сердечной деятельности, нарастанию нарушений сердечного ритма, а это способствует возрастающей ишемизации как миокарда, так и головного мозга. Морфологически подобного рода взаимно отягощающие влияния сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии проявляются в нарастании степени выраженности атеросклероза в сосудах основания головного мозга, коронарных и подвздошных артериях по отношению к случаям относительно самостоятельных клинических проявлений либо сосудистой патологии миокарда, либо сосудистой же патологии головного мозга. В связи с этим, кажется необходимым направить усилия клиницистов на профилактику вторичной, сопутствующей сосудистой, атеросклеротической патологии при выявлении любой первичной ее локализации.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека. М.: Медицина, 1970.
2. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспекте морфометрии. М.: Медицина, 1984.
3. Бейн Б. Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства. Киров, 1997.
4. Бисярина В. П., Яковлев В. М., Кукса П. Я. Артериальные сосуды и возраст. М.: Медицина, 1986.
5. Боровкова Т. А. Клинико-патогенетические сопоставления, диагностика и лечение полиорганного атеросклероза в возрастном аспекте: Дис. канд. мед. наук 14.00.06; защищена 9 декабря 1999. Екатеринбург, 1999.
6. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Артериальная гипертония в пожилом возрасте: особенности клиники, лечение, предупреждение церебральных осложнений. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2000.
7. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Лакунарные инфаркты головного мозга — проблема пожилого и старческого возраста // Изв. Урал. гос. ун-та. Серия 1. Проблемы образования, науки и культуры. 2006. Вып. 20. № 45. С. 279–285.
8. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
9. Калашикова Л. А. Лакунарные инфаркты мозга (обзор) // Журн. невропатол. и психиатр. 1988. № 7. С. 131–140.
10. Мякотных В. С., Антипов В. Ф. Состояние проводящей системы у больных с эпилептическими припадками // Журн. невропатол. и психиатр. 1991. № 6. С. 50–55.
11. Мякотных В. С., Боровкова Т. А. Клинико-морфологические аспекты сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого и старческого возраста // Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2004. № 3. С. 120–124.
12. Мякотных В. С., Боровкова Т. А. Лакунарные инфаркты головного мозга // Госпитал. вестн. 2004. № 2. С. 14–17.
13. Мякотных В. С., Оранский И. Е., Мохова Е. Т. Проблемы старения. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1999.
14. Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И. Нейро-сосудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ «Наука», 1996.
15. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. 1985. № 9. С. 1281–1288.
16. Cupini L. M. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions // Arch. Neurol. 2001. Vol. 58. № 4. P. 577–581.
17. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a review // Neurology. 1982. Vol. 32. № 8. P. 871–876.
18. Oxford Textbook of Geriatric Medicine / Ed. J.G. Evans a. T.F. Williams. Oxford–New-York–Tokyo: Oxford University Press, 1992.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 100–107

T. Borovkova, V. Myakotnykh

CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN OLD PATIENTS: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF INTERRELATIONS

Ural State Medical Academy, Clinical Psycho-neurological Hospital for War Veterans of Sverdlovsk Region, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905, Russia; e-mail: tborovkova@yandex.ru

The matter under observations and studies were 190 old patients with cardiovascular and cerebrovascular pathology. All the patients had been treated in hospital over and over again, but notwithstanding died with causal or the acute infarct of myocardium and its consequences ($n=145$), or the ischemic stroke ($n=45$). Pathomorphological investigation covering definition of clinical and morphological interrelations between two main marks of vascular diseases — brain and myocardium was carried out in all cases. Pronouncement cerebral neurological deficit and probability of the ischemic stroke increase in patients' acute infarct of myocardium and its consequences. The ischemic stroke is the cause of cardiac ruins and advance of myocardial ischemia in its turn. Morphologically the combination of cardiovascular and cerebrovascular pathology promotes to pronouncement of atherosclerosis in arteries of braining foundation, coronary and iliac arteries. Preventive measures of the second vascular pathology are recommended in cases of any localization of the initial vascular pathology.

Key words: acute infarct of myocardium, ischemic stroke, interrelations

Т. А. Боровкова, В. С. Мякотных, С. А. Берзин

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФАТАЛЬНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru

Проанализированы клинические и патоморфологические особенности сердечно-сосудистой патологии у больных пожилого и старческого возраста, погибших от злокачественных новообразований. Выявлено, что морфологически атеросклероз аорты, артерий основания головного мозга, коронарных артерий у онкологических больных значительно менее выражен, чем у лиц, погибших в результате сердечно-сосудистой патологии. С другой стороны, онкологическая патология негативно влияет на клиническую выраженность обусловленных атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний. Это особенно заметно у больных с опухолевыми поражениями желудочно-кишечного тракта и легких. Рекомендуется при быстром прогрессировании клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии в пожилом и старческом возрасте проводить обследование больных для выявления злокачественных новообразований, особенно желудочно-кишечного тракта и легких.

Ключевые слова: опухоль, сердечно-сосудистая патология, атеросклероз

Факт прогрессивного увеличения с возрастом относительного числа как онкологической патологии, так и сердечно-сосудистой широко известен, и эти два варианта патологии занимают ведущие места по показателям летальности [3, 4, 6–8, 10, 12–15]. Тем не менее, вопросы взаимоотношений этих двух ведущих и фатальных вариантов патологии до сего времени остаются недостаточно изученными и мало освещенными в геронтологической научной литературе. Немногочисленные публикации констатируют, в основном, взаимно отягчающее влияние онкологической и сердечно-сосудистой патологии [3–5], что является, в принципе, вполне закономерным и подтверждает широко укоренившееся мнение о превалирующей тяжести полипатологии по отношению к отдельно взятому патологическому процессу.

В данной работе нами была поставлена цель детального изучения взаимоотношений между онкологической патологией, приведшей к смерти, и различными вариантами сердечно-сосудистых рас-

стройств у больных пожилого и старческого возраста как при жизни, в клиническом аспекте, так и посмертно, по результатам патоморфологических исследований.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели проведено сравнительное клинико-морфологическое исследование 326 больных — мужчин, неоднократно, в течение многих лет лечившихся в стационаре Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн. Все больные, несмотря на проводимое лечение, погибли в условиях госпиталя и были подвергнуты посмертному тщательному патоморфологическому исследованию. На основании результатов клинического и патоморфологического исследований были сформированы три группы наблюдений, из которых две первых включали 136 больных, погибших от инкурабельных злокачественных новообразований.

1-я основная группа состояла из 74 больных пожилого и старческого возраста (средний возраст $73,23 \pm 1,78$ года), лечившихся по поводу разнообразной сердечно-сосудистой патологии, но погибших в результате злокачественных новообразований различной локализации. Ни один из этих больных не был оперирован, во всех случаях рак обнаружен уже при наличии множественного метастазирования. Поздняя диагностика рака была обусловлена, на наш взгляд, недостаточной внимательностью в отношении возможной онкологической патологии как самих пациентов, так и врачей. Все больные являлись участниками различных войн и вооруженных конфликтов, из них 61 (82,43%) — ветераны Великой Отечественной войны, все перенесли боевые черепно-мозговые травмы (ЧМТ).

2-я группа сравнения состояла из 62 больных, средний возраст $74,25 \pm 1,28$ года, находившихся на лечении в те же годы и проживавших в тех же географических местностях и в тех же условиях, что и представители 1-й группы наблюдений. Все больные 2-й группы также погибли вследствие онкологической патологии, но, в отличие от представителей 1-й группы, они не являлись участниками войн и вооруженных конфликтов и не имели ЧМТ в анамнезе. Данное срав-

нение было проведено в связи с тем, что как полученная в условиях боевых действий ЧМТ, так и сам факт хронического психоэмоционального стресса боевой обстановки накладывают определенный «отпечаток» на развитие у пострадавших сердечно-сосудистой патологии [9, 10]. Подобных сравнительных исследований в отношении больных, погибших вследствие онкологической патологии, не обнаружено в доступной литературе.

3-я группа контроля включала 190 лиц пожилого и старческого возраста, погибших от прогрессирующей сердечно-сосудистой патологии — острого инфаркта миокарда (ОИМ), ишемического инсульта (ИИ) и их последствий и не имевших онкологического анамнеза. Причиной смерти 145 (76,32%) больных (средний возраст $75,54 \pm 1,21$ года) послужила сердечно-сосудистая патология, 45 (23,68%) пациентов (средний возраст $74,62 \pm 2,44$ года) — цереброваскулярная. Группа контроля была привлечена к исследованию для суждения о том, насколько сердечно-сосудистая патология онкологических больных может участвовать в танатогенезе.

Учитывая, что представители трех рассматриваемых групп наблюдений при условии их полной сопоставимости по возрасту имели разную нозологическую структуру имевшейся у них патологии, а также в соответствии с поставленной целью исследования, решено было вначале привести результаты анализа 1-й основной группы наблюдений, а затем — сравнение с двумя последующими.

Результаты и обсуждение

У представителей 1-й основной группы первичная локализация злокачественного новообразования, по результатам клинических и патоморфологических исследований, произведенных во всех

наблюдениях, была следующей: рак желудка — 12 (16,22%), кишечника в различных его отделах — 13 (17,57%), печени — 12 (16,22%), поджелудочной железы — 6 (8,10%); злокачественные новообразования центрального или периферического бронха — 14 (18,92%), мочевого пузыря и предстательной железы — 6 (8,10%), головного мозга и околоушной железы — 3 (4,05%), гемобластозы (хронические лимфолейкозы и гематосаркомы) — 8 (10,82%). Очевидно отчетливое преобладание новообразований желудочно-кишечного тракта — в 43 (58,11%) наблюдениях.

Все больные 1-й группы страдали при жизни артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). При этом, у 29 (39,19%) больных последняя клинически проявлялась стенокардией III–IV функционального класса (ФК), у 45 (60,81%) — I–II ФК. ОИМ перенесли 22 (29,73%) больных, у них же на аутопсии подтвержден постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). У 5 (6,76%) имелись указания на перенесенные ИИ, что подтверждалось как морфологически, так и соответствующей неврологической симптоматикой; при этом у 2 больных последствия ИИ сочетались с ПИКС. Таким образом, в целом, острые сосудистые катастрофы перенесли 25 (33,78%) из 74 больных. Обращает на себя внимание факт выявления при патоморфологическом исследовании лакунарных инфарктов (ЛИ) головного мозга, клинически не проявлявших себя при жизни, у 8 (10,81%) пациентов. У

Таблица 1

Сопоставление нозологических вариантов сосудистых расстройств в 1-й группе наблюдений с перенесенными ОИМ и ИИ

Сосудистые расстройства	Больные без сосудистых катастроф, n=49		Больные с ОИМ в анамнезе, n=20		Больные с ИИ в анамнезе, n=3		Больные с ОИМ и ИИ в анамнезе, n=2	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Психические	49	100	20	100	3	100	2	100
ДЭ I–II стадии	20	40,85	12	60,00	1	33,33	1	50,00
ДЭ III стадии, деменция	29	59,15	8	40,00	2	66,67	1	50,00
ЛИ головного мозга	5	10,20	0	0	1	33,3	2	100
Стенокардия I–II ФК	41	83,67	4	20,00	0	0	0	0
III–IV ФК	8	16,33	16	80,00	3	100	2	100
Нарушения сердечного ритма	12	24,48	4	20,00	3	100	1	50,00
ФП	8	16,33	2	10,00	0	0	1	50,00
сложные	4	8,17	2	10,00	3	100	2	100
ОААНК	36	73,47	20	100	3	100	2	100
I–II стадии	33	67,35	18	90,00	3	100	2	100
III–IV стадии	3	6,12	2	10,00	0	0	0	0
Сахарный диабет	1	2,04	3	15,00	2	66,67	0	0

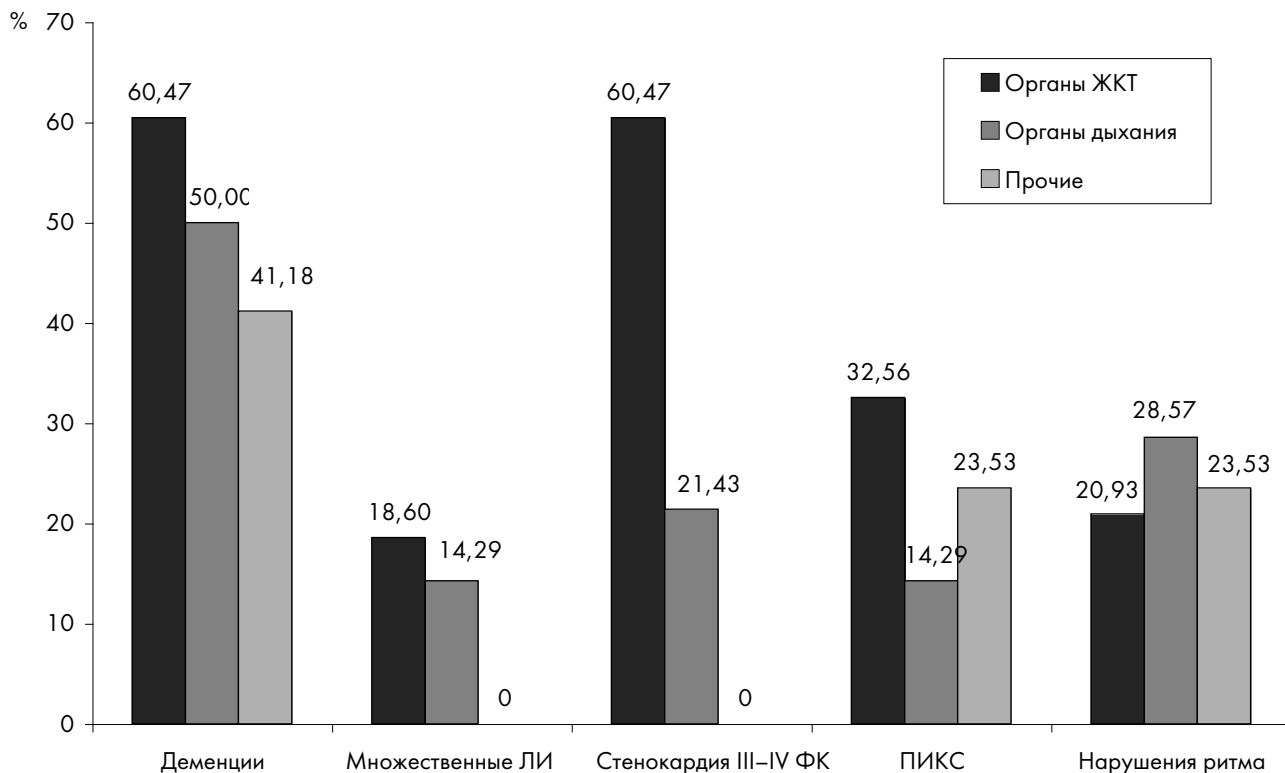


Рис. 1. Варианты основных сосудистых расстройств при разной первичной локализации опухоли у представителей 1-й группы

20 (27,03%) больных при жизни диагностированы нарушения сердечного ритма, из них фибрилляция предсердий (ФП) выявлена в 11 (55%) из 20 наблюдений, сложные расстройства сердечного ритма — в 9 (45%). В 61 (82,43%) наблюдении был диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), в 56 (91,80%) случаях — I–II стадий по Фонтейну, в 5 (8,20%) — III–IV. Наконец, у 6 (8,11%) больных в качестве сопутствующей патологии выявлен сахарный диабет II типа с явлениями диабетической ангиопатии.

Те или иные варианты психических расстройств присутствовали у 100% больных 1-й группы и, вероятно, в определенной степени могли быть связаны с онкологической патологией, которая могла провоцировать психические нарушения, например интоксикационного генеза. Но, с другой стороны, у 34 (45,95%) пациентов ранее диагностирована дисциркуляторная (гипертоническая, атеросклеротическая) энцефалопатия (ДЭ) II стадии, а у 40 (54,05%) — деменция преимущественно сосудистого генеза.

В табл. 1 представлены данные сравнительного анализа основных выявленных клинически и патоморфологически нозологических вариантов сосудистых расстройств у пациентов 1-й группы в

зависимости от перенесенных ими острых сосудистых катастроф — ОИМ и ИИ.

Как и следовало ожидать, отчетливые и выраженные сосудистые расстройства, такие, как ЛИ головного мозга, стенокардия III–IV ФК, сложные нарушения сердечного ритма, ОААНК, диабетическая ангиопатия, достоверно чаще ($p < 0,05–0,01$) встречались среди больных с сосудистыми катастрофами в анамнезе, хотя, с другой стороны, распространенность сосудистой деменции и ФП никак не зависела от факта перенесенных ОИМ или ИИ. Возможно, что возникновение именно данных вариантов сосудистых расстройств и непосредственно связанных с ними нарушений гемокоагуляции имеет определенную зависимость еще и от наличия прогрессирующего опухолевого процесса, а следовательно, сочетанный генез, что описано в литературе в качестве осложнений онкологической патологии [5].

В связи с этим было проведено сопоставление некоторых вариантов сосудистых расстройств с наличием той или иной первичной локализации опухоли (табл. 2).

Оказалось, что первичная локализация опухоли и некоторые варианты сосудистых расстройств определенным образом связаны между собой. Создается впечатление, что отчетливо клинически

Зависимость вариантов сосудистых расстройств от первичной локализации опухоли в 1-й группе наблюдений

Сосудистые расстройства	Первичная локализация опухоли									
	желудочно-кишечный тракт, n=43		органы дыхания, n=14		мочевой пузырь, предстательная железа, n=6		гемобласты, n=8		головной мозг, околоушная железа, n=3	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Деменции	26	60,47	7	50	3	50	4	50	0	0
ЛИ головного мозга	6	18,6	2	14,29	0	0	0	0	0	0
Стенокардия III–IV ФК	26	60,47	3	21,43	0	0	0	0	0	0
Нарушения сердечного ритма	9	20,93	4	28,57	3	50	4	50	0	0
ОААНК III–IV стадий	4	9,3	1	7,14	0	0	0	0	0	0
ПИКС	14	32,56	2	14,29	2	33,33	2	25	0	0
ОНМК*	3	6,98	0	0	0	0	0	0	0	0
ПИКС+ОНМК	2	4,65	0	0	0	0	0	0	0	0

* Острые нарушения мозгового кровообращения

преобладают по частоте встречаемости все варианты сосудистых нарушений среди больных с новообразованиями желудочно-кишечного тракта. На втором месте по частоте сосудистых расстройств находятся новообразования органов дыхания. Конечно же, остальные локализации опухолей встречаются среди наших наблюдений реже, но при их объединении под рубрикой «прочие локализации» ($n=17$) тенденция к превалированию ряда клинических проявлений, обусловленных сосудистыми расстройствами, сохраняется именно среди больных с поражением желудочно-кишечного тракта (рис. 1). Особенно это касается деменции, стенокардии III–IV ФК и, в определенной степени, ПИКС.

Конечно, подобные рассуждения могут вызвать некоторые возражения с точки зрения того, например, что гемобласты, в силу особенностей патогенеза (снижение числа форменных элементов крови в сосудистом русле, гемодилюция), могут по механизму перекрестной резистентности [9, 10] способствовать снижению вероятности возникновения ишемических поражений. Но, с другой стороны, новообразования мочевого пузыря, предстательной железы и даже головного мозга, вызывая задержку жидкости в организме больного и нарушения вегетативной регуляции, в том числе и деятельности сердечно-сосудистой системы, практически облигатно должны способствовать сердечно-сосудистым расстройствам, особенно ишемическим. Но этого, как мы видим, не происходит, и указанный феномен требует дополнительного тщательного изучения.

Проведены также морфометрические сопоставления выраженности атеросклероза в различных артериальных стволах в зависимости от первичной локализации опухоли (табл. 3). При сравнительном анализе использовалась известная отечественная Морфометрическая классификация атеросклероза [1, 2], в которой выделяется 5 стадий (липоидоз, липосклероз, атероматоз, атерокальциноз, атероматоз с формированием язв и кальциноз с изъязвлением) и 5 степеней поражения сосудов (1 — поражение менее $1/16$ площади интимы сосуда; 2 — поражение менее $1/8$; 3 — поражение менее $1/4$; 4 — поражение менее $1/2$; 5 — поражение более $1/2$).

Наиболее пораженной атеросклерозом оказалась аорта — как по средним показателям степени выраженности, так и по стадии атеросклеротического поражения, что соответствует данным литературы [1, 2]. Но при этом средняя степень выраженности морфологических проявлений атеросклероза аорты (поражение $1/4$ – $1/2$ интимы сосуда) оказалась существенно выше ($p<0,05$) среди больных с первичным опухолевым поражением органов дыхания и существенно ниже (поражение $1/8$ – $1/4$ интимы сосуда) — в случаях иных, нежели легочная и желудочно-кишечная, локализаций опухолей. Морфологическая выраженность атеросклероза коронарных артерий не зависела от первичной локализации опухоли, за исключением стадии атеросклероза в правой коронарной артерии, которая оказалась наименее пораженной в случаях легочной локализации опухолевого процесса, — ни в одном

Результаты морфометрических исследований атеросклероза у больных с разной первичной локализацией опухоли, $M \pm m$

Морфологические атеросклеротические изменения	Первичная локализация опухоли		
	органы ЖКТ, $n=43$	органы дыхания, $n=14$	прочие локализации, $n=17$
<i>пре- и церебральных сосудов</i>			
сосудов основания мозга, стадия	2,78±0,09	2,31±0,19	3,23±0,23
сосудов основания мозга, степень	1,95±0,07	1,85±0,15	2,35±0,16
<i>сердца, аорты, коронарных артерий</i>			
аорты, стадия	3,85±0,13	3,86±0,32	3,7±0,26
аорты, степень	2,92±0,1	3,21±0,26	2,59±0,18
левой коронарной артерии, стадия	3,09±0,11	3±0,25	3,23±0,23
левой коронарной артерии, степень	2,07±0,07	2,07±0,17	2,18±0,15
правой коронарной артерии, стадия	3,02±0,1	2,64±0,22	3,23±0,23
правой коронарной артерии, степень	1,9±0,07	2,07±0,17	2,06±0,14
<i>сосудов брюшной аорты, артерий нижних конечностей</i>			
подвздошных артерий, стадия	3,39±0,12	3,07±0,25	3,41±0,24
подвздошных артерий, степень	2,53±0,09	2,5±0,2	2,53±0,18

Примечание. Здесь и в табл. 4 $M \pm m$ — усредненная степень или стадия выраженности атеросклероза, по результатам морфометрии, по от-

случае атеросклероз правой коронарной артерии при этом не достигал стадии атерокальциноза, чего не удалось избежать при иных, внелегочных первичных опухолевых поражениях. Наконец, средняя степень морфологической выраженности атеросклероза сосудов основания головного мозга оказалась существенно ($p < 0,05$) высокой (поражение $1/4 - 1/2$ интимы сосуда) среди больных с «прочими» локализациями опухолей. При этом стадия морфологических атеросклеротических изменений в сосудах основания головного мозга представлялась существенно более низкой в случаях злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта; ни в одном наблюдении она не достигала даже стадии атероматоза. Это не согласуется с выявленной нами наибольшей частотой развития ЛИ головного мозга и «больших» ИИ именно среди больных, погибших от злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Но, с другой стороны, ЛИ мозга в подавляющем большинстве случаев являются следствием не атеросклероза, а АГ [7], которая наблюдалась у всех больных, а перенесенные «большие» ИИ, на основании результатов прижизненных исследований, трудно было уложить в их исключительно атеротромботический вариант, характерный для атеросклеротического поражения церебральных сосудов. Имели место, скорее, кардиоэмболические, гемореологические и гемодинамические варианты ИИ, которые могли произойти уже на фоне прогрессирующего онколо-

гического процесса и могли быть, в определенной степени, связаны с расстройствами гемодинамики и гемокоагуляции, встречающимися при онкологической патологии [5].

У представителей 2-й группы сравнения первичная локализация злокачественного новообразования, по результатам клинических и патоморфологических исследований, была следующей: опухоли ЖКТ — 42 (67,74%), органов дыхания — 12 (19,35%), мочевого пузыря и предстательной железы — 8 (12,91%) наблюдений. Из новообразований ЖКТ рак желудка присутствовал в 12 (19,35%) наблюдениях, кишечника — в 10 (16,13%), печени — в 11 (17,74%), поджелудочной железы — в 9 (14,52%). Таким образом, обе группы, основная и сравнения, были практически полностью сопоставимы, хотя в группе сравнения отсутствовали пациенты с гематосаркомами и нейроопухольями, что объясняется наличием в Екатеринбурге специализированных центров, и все больные, не являющиеся участниками войн и вооруженных конфликтов, поступают туда.

На рис. 2 представлены основные варианты тяжелых сосудистых расстройств у пациентов двух сравниваемых групп наблюдений.

Отчетливо заметно, что среди больных, перенесших боевые ЧМТ, реже встречались наиболее клинически тяжелые сосудистые расстройства, чем у не участвовавших в вооруженных конфликтах лиц, и это в первую очередь ($p < 0,05$) касается

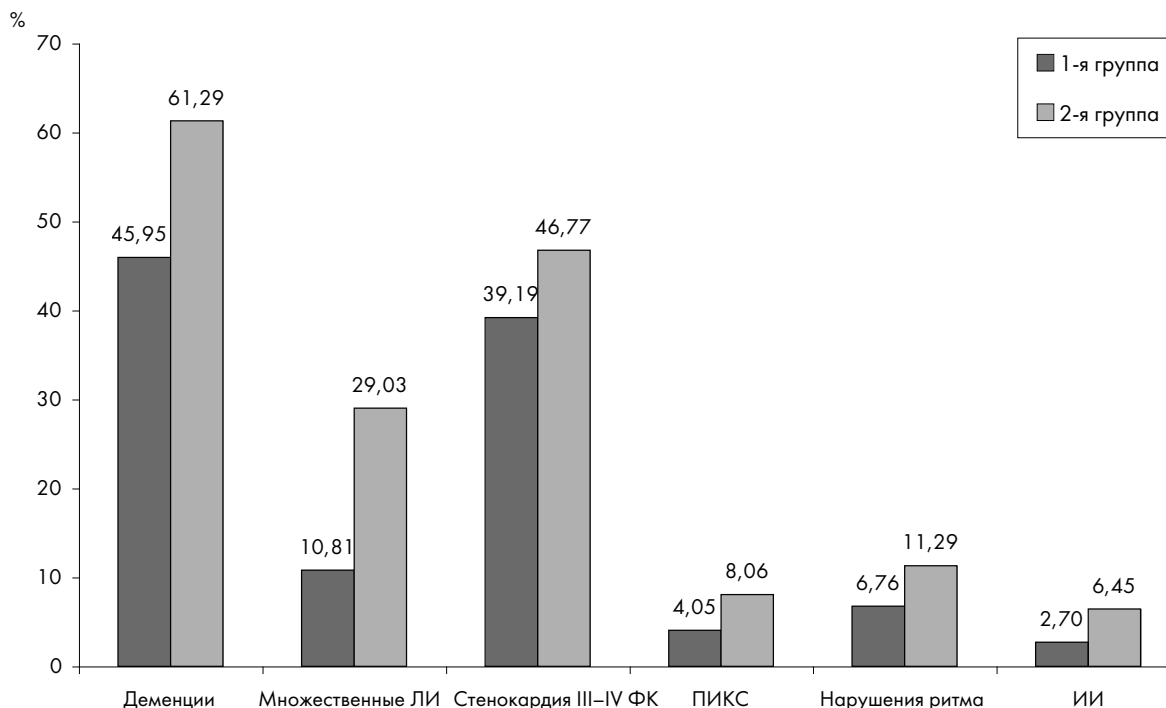


Рис. 2. Сравнительная характеристика основных вариантов сосудистых расстройств у больных 1-й основной группы и 2-й группы сравнения

ИИ, в том числе ЛИ, и деменции. Сравнение результатов морфометрии у представителей 1-й и 2-й групп также выявило незначительное преобладание выраженности атеросклеротического поражения сосудов у больных, не участвовавших в боевых действиях и не имевших боевых ЧМТ в анамнезе (табл. 4). Это, в некоторой степени, подтверждает выдвинутое нами ранее [9,10] предположение о том, что психоэмоциональный стресс боевой обстановки и перенесенные ЧМТ могут при определенных условиях являться факторами перекрестной резистентности по отношению к сердечно-сосудистой патологии, что объясняет, с одной стороны, более раннюю манифестацию последней у лиц — участников вооруженных конфликтов, но с другой — более благоприятный прогноз у них острых сосудистых катастроф — ИИ, ОИМ и др.

Для суждения о том, насколько сердечно-сосудистая патология онкологических больных может участвовать в танатогенезе, было произведено сравнение морфологической выраженности атеросклероза в разных артериях у пациентов всех трех групп наблюдений. Результаты представлены на рис. 3.

У больных, погибших от онкологических заболеваний, при патоморфологическом морфометрическом исследовании определяются достоверно ($p < 0,05$) меньшие, чем у пациентов, погибших в

результате сосудистых катастроф, стадия и степень атеросклеротического процесса. Как уже указывалось, у пациентов, погибших от онкологических заболеваний и имевших боевую ЧМТ в анамнезе, выявлена меньшая площадь поражения сосудов, чем у лиц, не перенесших боевые травмы, но, тем не менее, при любом виде онкологической патологии, приведшей к смерти, степень поражения сосудов атеросклерозом менее выражена, чем у лиц того же возраста, но погибших в результате иных, нежели злокачественные новообразования, причин.

Выводы

Таким образом, создается впечатление, что злокачественный онкологический процесс не способствует утяжелению морфологических проявлений атеросклероза, а, возможно, даже находится в ситуации перекрестной резистентности по отношению к сердечно-сосудистой патологии, в частности проявляющейся ишемическими расстройствами. Иногда кажется даже, что онкологическая патология пожилых и престарелых больных находится, в определенной степени, в «противофазе» к сердечно-сосудистой, в частности к атеросклерозу, и люди, которые по степени выраженности сосудистых нарушений могли бы прожить еще достаточно долго, к сожалению, погибают от рака. Но

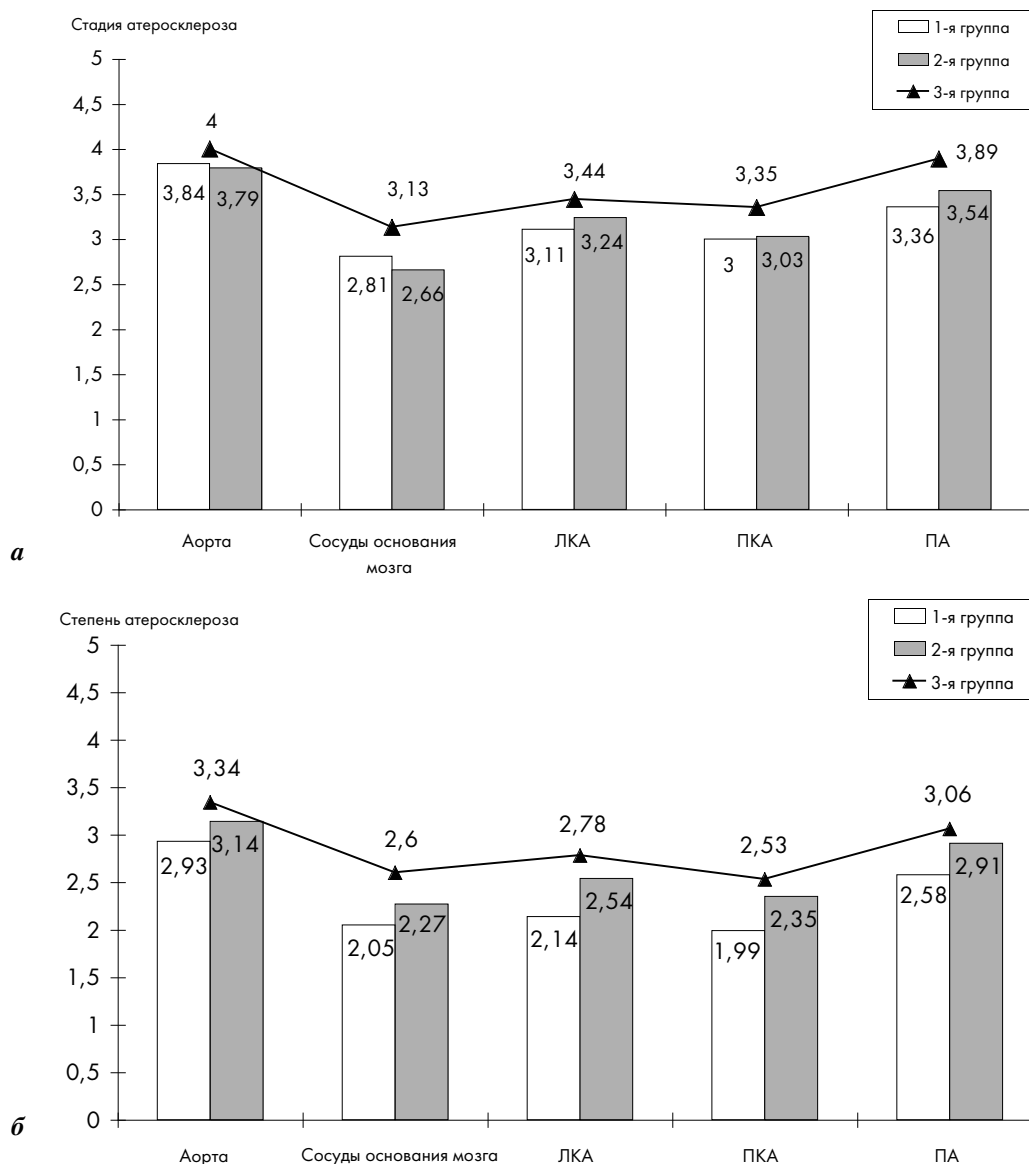


Рис. 3. Сравнительные показатели морфологической выраженности стадии (а) и степени (б) атеросклероза. ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ПА — подвздошные артерии

на сегодняшний день это только довольно интересное предположение, требующее серьезных доказательств и тщательного дальнейшего изучения. При этом выработанная годами настороженность медицинских работников в отношении сердечно-сосудистой патологии, развивающейся и прогрессирующей с возрастом, может сопровождаться уменьшением внимания к злокачественным новообразованиям, нередко развивающимся у лиц пожилого и старческого возраста с относительным сердечно-сосудистым благополучием. С другой стороны, даже в случаях умеренной морфологической выраженности атеросклеротических изменений сосудистой стенки злокачественный онкологический процесс способствует утяжелению клинических проявлений атеросклероза. Это представ-

ляется особенно заметным в случаях, во-первых, желудочно-кишечной, во-вторых, легочной первичной локализации опухоли. Напрашивается вывод о том, что даже при манифестных проявлениях сердечно-сосудистой патологии в пожилом и старческом возрасте и при быстром прогрессировании ее клинических проявлений следует проводить тщательное обследование таких больных в плане возможного выявления злокачественных новообразований, особенно желудочно-кишечного тракта и легких. Это, тем более, подтверждается тем, что во всех наших наблюдениях тяжелый онкологический процесс был выявлен поздно, на стадии некурабельности, а больные перед этим лечились, преимущественно, по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Сравнительные результаты морфометрических исследований атеросклероза у больных с разной первичной локализацией опухоли, $M \pm m$

Морфологические атеросклеротические изменения	Первичная локализация опухоли					
	органы ЖКТ		органы дыхания		мочевой пузырь, предстательная железа	
	1-я группа, n=43	2-я группа, n=42	1-я группа, n=14	2-я группа, n=12	1-я группа, n=6	2-я группа, n=8
<i>пре- и церебральных сосудов</i>						
сосудов основания мозга, стадия	2,78±0,19	2,4±0,17	2,31±0,47	3,27±0,66	3,16±1,44	3±0,94
сосудов основания мозга, степень	1,95±0,14	2,1±0,15	1,85±0,37	2,45±0,49	2,67±0,12	2,9±0,91
<i>сердца, аорты, коронарных артерий</i>						
аорты, стадия	3,85±0,27	3,64±0,26	3,86±0,78	4,45±0,89	3,5±1,59	3,63±1,14
аорты, степень	2,92±0,2	3,07±0,22	3,21±0,62	3,1±0,62	2,83±1,29	3,5±1,09
левой коронарной артерии, стадия	3,09±0,22	3,12±0,22	3±0,61	3,45±0,69	3±1,36	3,8±1,19
левой коронарной артерии, степень	2,07±0,15	2,5±0,18	2,07±0,42	2,27±0,46	2,67±1,21	3±0,94
правой коронарной артерии, стадия	3,02±0,21	3±0,21	2,64±0,53	3,45±0,69	3±1,36	3,13±0,98
правой коронарной артерии, степень	1,9±0,13	2,36±0,17	2,07±0,42	3±0,61	2,33±1,06	2,5±0,78
<i>сосудов брюшной аорты, артерий нижних конечностей</i>						
подвздошных артерий, стадия	3,39±0,24	3,4±0,24	3,07±0,62	3,9±0,79	3±1,36	3,7±1,16
подвздошных артерий, степень	2,53±0,18	2,71±0,19	2,5±0,51	3±0,61	2,83±1,29	3,7±1,16

Литература

1. Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека. М.: Медицина, 1970.
2. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспекте морфометрии. М.: Медицина, 1984.
3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. М.: Наука, 2003.
4. Анисимов В. Н. Старение и рак // Мед. акад. журн. 2004. Т. 4, № 2. С. 20–31.
5. Берзин С. А. Роль и место опухолей в жизни человека. Екатеринбург: УГМА, 2005.
6. Блинов Н. Н., Комяков И. П., Чулкова В. А. Пути улучшения качества жизни онкологических больных в пожилом возрасте // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 42–48.
7. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Артериальная гипертония в пожилом возрасте: особенности клиники, лечение, предупреждение церебральных осложнений. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2000.
8. Моисеенко В. М., Проценко С. А. Химиотерапевтические аспекты лечения опухолей в пожилом возрасте // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 88–94.

9. Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И. Нейро-сосудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ «Наука», 1996.

10. Мякотных В. С., Спектор С. И., Нестерова М. В., Мещанинов В. Н. Особенности нейрососудистой патологии у ветеранов Великой Отечественной войны // Вопр. геронтол. Матер. Всерос. научн. конф. Самара, 1995. С. 136–138.

11. Селезнева Л. М. Современный подход к проблеме реабилитации больных старшего поколения с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 119–134.

12. Эндриус Г. Р. Стратегические направления работы Международной ассоциации геронтологов // Успехи геронтол. 2001. Вып. 8. С. 7–13.

13. Balducci L., Beghe C. Cancer and age in the USA. Crit. Rev. // Oncol. Hematol. 2001. Vol. 37. P. 137–145.

14. Balducci L., Lyman G. H. Cancer in the elderly. Epidemiologic and clinical implications // Clin. Geriatr. Med. 1997. Vol. 13. P. 1–14.

15. Cui Z., Willingham M. C. The effect of aging on cellular immunity against cancer in SR/CR mice // Cancer Immunol. Immunother. 2004. Vol. 53, № 6. P. 473–478.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 108–115

Т. Боровкова, В. Мякотных, С. Берзин

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OLD PATIENTS WITH FATAL MALIGNANT TUMOURS

Ural State Medical Academy, Clinical Psycho-neurological Hospital for War Veterans of Sverdlovsk Region,
Russia, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905; e-mail: tborovkova@yandex.ru

The matter under analyses were clinical and pathomorphological peculiarities of the cardiovascular pathology in old patients with fatal malignant tumours. All patients had been treated in hospital, but notwithstanding died with causal of the malignant tumours. Pathomorphological investigation revealed lesser expressiveness of the atherosclerosis in aorta, arteries of braining foundation, coronaric arteries in patients with fatal malignant tumours as compared with patients, who died with causal of the cardiovascular pathology. On the other hand, influence of the oncological pathology to the clinical expressiveness of cardiovascular diseases with causal of the atherosclerosis has been negative. This fact as regards to patients with tumours of the gastric and intestinal tract and the lung is especially outstanding. Authors of the article recommend inspecting old patients with rapid progressing in the clinical expressiveness of the cardiovascular pathology, in order to diagnose of malignant tumours.

Key words: tumour, cardiovascular pathology, atherosclerosis

А. В. Шабалин, Т. Н. Сентякова, Е. Н. Ходыкина

ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТО-КЛЕТОЧНОГО, КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Государственный медицинский университет, Новосибирск; Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-
Главный ОАО «Российские железные дороги»

Проведен сравнительный анализ показателей сосудисто-клеточного и коагуляционного гемостаза и фибринолиза у 69 пациентов разных возрастных групп с артериальной гипертензией (АГ). Средний возраст больных 1-й подгруппы $50,9 \pm 0,7$ года, 2-й — $70,7 \pm 1,5$ года. Для оценки состояния гемостаза у больных исследовали: количество тромбоцитов, гемолизат-агрегационный тест (ГАТ), лейкоцитарно-тромбоцитарную агрегацию (ЛТА), активность фактора Виллебранда (ФВ), индекс инактивации тромбина (ИИТ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, антитромбин III (АТIII), Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), антикоагулянты волчаночного типа (ВА), аутокоагуляционный тест (АКТ). У всех обследованных больных АГ выявили существенные нарушения в сосудисто-клеточном и коагуляционном звеньях гемостаза и системе фибринолиза. Отмечено, что у пожилых больных АГ прогрессирует гиперагрегация тромбоцитов, нарастает активность фактора Виллебранда, существенное повышение активности коагуляционного звена гемостаза и истощение продукции антикоагулянтов, прослеживается дальнейшее угнетение фибринолиза, а гиперфибриногенемия нарастает. Полученные результаты отражают гетерогенность АГ в разных возрастных группах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, гемостаз

Артериальная гипертензия (АГ) является многофакторным заболеванием, в процессе которого повреждаются эндотелий, активируются тромбоциты и развивается гиперкоагуляция. Роль и взаимоотношения различных патогенетических механизмов прогрессирования АГ трансформируются во времени [10]. Это определяет гетерогенность вариантов АГ и возможность перехода одного патогенетического варианта АГ в другой у одного и того же больного. Исследование сосудисто-тромбоцитарного и клеточного гемостаза, показателей фибринолиза у больных АГ необходимо для дифференцированного подхода к выбору тактики лечения и целесообразность этого доказана многочисленными исследованиями последних лет [6, 13, 15, 19]. Особенно актуален контроль гемостаза у

больных АГ пожилого возраста в связи с высоким риском развития «тромботической болезни» в этой группе пациентов [8].

Вместе с тем, значение нарушений гемостаза при различных вариантах АГ и особенности этих нарушений у пациентов пожилого возраста остаются неуточненными. Представляется актуальным проведение исследования показателей гемостаза у больных АГ в зависимости от возраста.

Цель исследования — сравнительный анализ показателей сосудисто-клеточного и коагуляционного гемостаза и фибринолиза при АГ у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы

Исследование проведено у 69 больных АГ в возрасте от 36 до 82 лет (средний возраст $57,5 \pm 1,3$ года). Диагноз устанавливали на основании клинико-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ/МОАГ (1999). Исследование выполняли в сравнительном аспекте. Больные были разделены на две возрастные подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли больные в возрасте от 36 до 59 лет (средний возраст $50,9 \pm 0,7$ года), во 2-ю — от 60 до 82 лет (средний возраст $70,7 \pm 1,5$ года). Среди больных 1-й подгруппы был 31 мужчина (67,4 %) и 15 женщин (32,6 %). Средняя длительность АГ в этой подгруппе составила $61,6 \pm 4,8$ мес, изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) диагностирована у 21 (45,7 %) больного, систолодиастолическая артериальная гипертензия (СДАГ) — у 25 (54,3 %), АГ I степени тяжести — у 8 (17,4 %) больных, АГ II степени тяжести — у 27 (58,7 %), АГ III степени тяжести — у 11 (23,9 %). Среди больных 2-й подгруппы было 10 (43,5 %) мужчин и 13 (56,5 %) женщин. В этой подгруппе средняя длительность АГ составила $188,3 \pm 15,2$ мес, ИСАГ диагностирована у 16 (69,6 %) больных, СДАГ — у 7 (30,4 %), АГ II степени тяжести — у 13 (56,5 %) больных, АГ III степени тяжести — у 10 (43,5 %). Кроме основного диагноза АГ, учитывали наличие ассоциированных клинических состояний в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с артериальной

гипертонией Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологии (ЕОГ–ЕОК, 2003) и Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению артериальной гипертонии (Доклад ОНК 7, 2003). Среднее число ассоциированных состояний составило $0,98 \pm 0,1$ у больных в 1-й подгруппе и $2,8 \pm 0,4$ — во 2-й. Анализировали также факт наличия сопутствующих заболеваний обследованных больных. Сопутствующих заболеваний в 1-й подгруппе, в среднем, было $3,3 \pm 0,2$, а во 2-й — $5,3 \pm 0,5$.

В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA, хронической почечной недостаточностью II–III стадии, перенесших за последние 6 мес инсульты и/или инфаркты миокарда, страдающих симптоматическими АГ, больных с системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями.

Группой сравнения служили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 38 лет до 61 года (средний возраст $45,6 \pm 1,0$ года) с уровнем АД ниже 130/85 мм рт. ст. Соотношение мужчин и женщин в группе сравнения было равным.

Для оценки сосудисто-клеточного звена гемостаза использовали следующие методики: подсчет количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N (Япония); гемолизат-агрегационный тест (ГАТ), определение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации (ЛТА) по Л. З. Баркагану

и Б. Ф. Архипову (1986), определение ристоцинокофакторной активности фактора Виллебранда (ФВ) на лиофилизированных тромбоцитах по Evans и Osten в модификации Б. Ф. Архипова и Л. З. Баркагана (1982).

В процессе исследования коагуляционного звена гемостаза и системы фибринолиза определяли индекс инактивации тромбина (ИИТ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, антитромбин III (АТ III), Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), антикоагулянты волчаночного типа (ВА), исследовали аутокоагуляционный тест (АКТ) [2]. Материалом для исследования служила венозная кровь, стабилизированная 3,8 % раствором цитрата натрия (9:1), и капиллярная кровь.

Статистический анализ проводили на основе средних арифметических значений и ошибок генеральных совокупностей ($M \pm m$), достоверность различий рассчитывали по *t*-критерию Стьюдента, значения считали различными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statsoft Statistica 6.0. [4].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования сосудисто-клеточного звена гемостаза представлены в табл. 1. У боль-

Таблица 1

Параметры сосудисто-клеточного гемостаза у больных АГ разных возрастных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группа сравнения, $n=30$	1-я подгруппа — 36–59 лет, $n=46$	2-я подгруппа — 60–82 года, $n=23$
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$224,1 \pm 6,9$	$262,4 \pm 8,4$ $p < 0,005^*$	$329,3 \pm 16,5$ $p < 0,005^*$ $p < 0,005^{**}$
Параметры гемолизат-агрегационного теста (ГАТ):			
время агрегации, с	$13,8 \pm 0,5$	$13,4 \pm 0,3$ $p > 0,05^*$	$11,1 \pm 0,3$ $p < 0,005^*$ $p < 0,005^{**}$
разведение 10^{-2}			
разведение 10^{-6}	$46,8 \pm 1,4$	$39,1 \pm 0,9$ $p < 0,005^*$	$35,8 \pm 1,2$ $p < 0,005^*$ $p < 0,05^{**}$
Параметры лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации (ЛТА):			
время агрегации, с	$11 \pm 1,5$	$8,3 \pm 0,2$ $p > 0,05^*$	$7,7 \pm 0,3$ $p < 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$
физиологическая ЛТА, с	$10,5 \pm 1,5$	$7,5 \pm 0,1$ $p > 0,05^*$	$7,1 \pm 0,2$ $p < 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$
Фактор Виллебранда, активность, %	$103,7 \pm 1,3$	$120,4 \pm 3,1$ $p < 0,02^{**}$	$142,4 \pm 5,1$ $p < 0,005^*$ $p < 0,005^{**}$

Здесь и в табл. 2:

* Достоверность различий показателя по сравнению с группой сравнения

** Достоверность различий показателя между подгруппами больных разного возраста

ных 1-й подгруппы количество тромбоцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,005$). У больных 2-й подгруппы количество тромбоцитов было статистически значимо, в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,005$) и в 1,3 раза повышено по сравнению с 1-й подгруппой ($p < 0,005$).

По результатам исследования ГАТ, у больных 1-й подгруппы выявлена гиперагрегация только на разведении 10^{-6} (в 1,2 раза, $p < 0,005$). У больных 2-й подгруппы, по результатам исследования ГАТ, гиперагрегация отмечена и на разведении 10^{-2} (в 1,2 раза, $p < 0,005$), и на разведении 10^{-6} (в 1,3

раза, $p < 0,005$). При сравнении гиперагрегация во 2-й подгруппе была достоверно выше, чем в 1-й на оба разведения: ГАТ 10^{-2} — $p < 0,005$; ГАТ 10^{-6} — $p < 0,005$.

ЛТА у больных 1-й подгруппы существенно не отличалось ни от показателей группы сравнения, ни от показателей 2-й подгруппы. У больных 2-й подгруппы отмечено достоверное ускорение ЛТА при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$).

Нарастание активности ФВ по отношению к группе сравнения выявлено в обеих подгруппах больных ($p < 0,01$ для 1-й подгруппы и $p < 0,005$ — для 2-й). Кроме того, во 2-й подгруппе активность

Таблица 2

Параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных АГ разных возрастных подгрупп, $M \pm m$

Показатель	Группа сравнения, $n=30$	1-я подгруппа — 36–59 лет, $n=46$	2-я подгруппа — 60–82 года, $n=23$
Результат аутокоагуляционного теста (АКТ)			
A^2 , %	224,1±6,9	52,0±2,0 $p < 0,005^*$	52,1±2,1 $p < 0,005^*$ $p > 0,05^{**}$
T^2 , мин	10,0±0,01	6,1±0,1 $p < 0,005^*$	6,4±0,2 $p < 0,005^*$ $p < 0,05^{**}$
Максимальная активность (МА), %	99,8±1,0	99,4±0,8 $p > 0,05^*$	98,2±1,2 $p > 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$
Индекс инактивации тромбина (ИИТ)	2,1±0,05	2,2±0,1 $p < 0,005^*$	2,4±0,1 $p < 0,005^{**}$ $p > 0,05^{**}$
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), с	38,4±0,3	35,6±0,4 $p < 0,005^*$	34,1±0,5 $p < 0,005^*$ $p < 0,05^{**}$
Протромбиновый индекс ПТИ), %	102,2±0,96	99,85±0,83 $p > 0,05^*$	96,83±1,2 $p < 0,005^*$ $p < 0,05^{**}$
Фибриноген, мг/л	2900±100	3700±100 $p < 0,005^*$	4400±220 $p < 0,005^*$ $p < 0,005^{**}$
Антитромбин III (АТ III), %	100,4±1,2	98,5±3,5 $p > 0,05^*$	85,7±3,7 $p < 0,005^*$ $p < 0,05^{**}$
Хагеман-зависимый, фибринолиз (ХЗВ) мин	7,3±1,0	24,3±2,0 $p < 0,005^*$	40,6±5,7 $p < 0,005^*$ $p < 0,005^{**}$
Волчаночный антикоагулянт (ВА)	0,98±0,01	1,0±0,01 $p < 0,02^*$	0,99±0,03 $p > 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$

ФВ была в 1,2 раза выше, чем в 1-й подгруппе ($p < 0,005$).

Результаты исследования коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза представлены в табл. 2. При изучении коагуляционных механизмов гемостаза по АКТ у больных обеих подгрупп выявлена гиперкоагуляция по средним значениям A^2 и T^2 ($p < 0,005$ для обоих показателей). При сравнении в подгруппах достоверных различий не выявлено.

ИИТ, отражающий изменение фаз свертывающей активности за 1 ч, у больных обеих подгрупп был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,005$ в обоих случаях), но существенных различий между подгруппами отмечено не было.

Средняя величина АПТВ в обеих подгруппах статистически значимо отличалась от показателя группы сравнения ($p < 0,005$), а у больных 2-й подгруппы выявлено также достоверное укорочение АПТВ, по сравнению с больными 1-й подгруппы ($p < 0,05$).

Средние величины ПТИ были достоверно изменены только во 2-й подгруппе — при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,005$), по сравнению с 1-й подгруппой ($p < 0,05$).

Гиперфибриногенемия отмечена в обеих подгруппах ($p < 0,005$), а уровень фибриногена во 2-й подгруппе был выше, чем в 1-й ($p < 0,02$).

Средняя величина АТ III у пациентов 2-й подгруппы была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,005$) и в 1-й подгруппе больных ($p < 0,05$).

Угнетение ХЗФ обнаружено в обеих подгруппах ($p < 0,005$), но во 2-й подгруппе оказалось в 1,7 раза сильнее, чем в 1-й ($p < 0,005$).

Уровень ВА у больных 1-й подгруппы был достоверно выше, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,02$).

Фундаментальные открытия последних десятилетий, касающиеся функции эндотелия, сделали более логичным сценарий АГ и, в том числе, во многом объяснили наблюдаемые при этом заболевания изменения показателей гемостаза. Стало очевидным, что для АГ характерны одновременные изменения в различных звеньях системы гемостаза: повышается тромбогенный потенциал крови, снижается антитромбогенная активность стенки сосудов [1, 7]. Эти изменения формируют претромботическое состояние системы гемостаза.

В нашем исследовании у больных АГ выявлены нарушения баланса в системе гемостаза аналогичные тем, что неоднократно и подробно описаны в

современной медицинской литературе: 1) активация тромбоцитов, ведущая к внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образованию тромбоцитарных тромбов, активации процесса свертывания крови; 2) повышение активности фактора Виллебранда, являющегося маркером повреждения эндотелиальных клеток, способствующего образованию тромбоцитарных тромбов; 3) снижение антикоагулянтной активности крови и дефицит ингибиторов коагуляционного звена системы гемостаза (анти-тромбина III), создающие благоприятные условия для тромбогенеза, наклонность к внутрисосудистому тромбообразованию; 4) увеличение уровня фибриногена крови, повышающее вязкость крови, нарушающее ее реологические свойства, приводящее к инфильтрации сосудистой стенки фибриногеном и фибрином; 5) угнетение фибринолитической активности крови, приводящее к снижению фибрино- и тромболитического при внутрисосудистом образовании фибрина и тромбов, способствующее накоплению фибрина на стенке артерий [1, 6, 9, 17].

Однако, если проанализировать многочисленные работы исследователей гемостаза при АГ, то можно отметить, что полученные данные не дают однозначного ответа на вопрос о роли выявленных нарушений в прогрессировании АГ и возникновении неблагоприятных исходов АГ, тем более, если речь заходит об «особой» категории больных — о больных пожилого возраста. Обнаружено, что у здоровых долгожителей тромбогенный потенциал крови повышен, имеет место внутрисосудистая активация системы гемостаза [5]. Но эти ведущие эндогенные факторы риска не реализуются в тромбоз у лиц без АГ, несмотря на обязательную для пожилого возраста структурно-функциональную инволютивную перестройку органов и тканей, в том числе и эндотелия сосудов [18]. У пожилых больных АГ ситуация складывается трагически: с возрастом значительно увеличивается частота фатальных осложнений АГ, в первую очередь мозгового инсульта и инфаркта миокарда, в основе которых как раз и лежат дисфункция эндотелия и тромботические процессы [11, 12].

Имеются данные о том, что реализация приобретенных претромботических состояний при АГ в тромботические осложнения зависит от длительности разрушающего воздействия высокого АД на стенку резистивных сосудов. В нашем исследовании средняя длительность АГ в подгруппе пожилых больных была в 3,1 раза выше, чем в подгруппе больных среднего возраста, и вероятность влияния длительности АГ на прогрессирование на-

рушений гемостаза представляется нам достаточно высокой.

Многие авторы, когда речь идет о нарушениях в системе гемостаза у больных АГ пожилого возраста, призывают помнить о полиморбидности и, как следствие, о комплексном медикаментозном воздействии, которому подвергаются эти больные [3]. Действительно, у обследованных нами больных частота ассоциированных клинических состояний в подгруппе пожилых больных была выше, чем в подгруппе больных среднего возраста, в 2,9 раза, а частота сопутствующих заболеваний — в 1,6 раза.

Нельзя не обратить внимание и на различия в структуре АГ у лиц среднего и пожилого возраста: у пожилых больных преобладающим вариантом является ИСАГ, у больных среднего возраста чаще встречается СДАГ [14]. Соотношение ИСАГ/СДАГ в подгруппах больных АГ среднего и пожилого возраста, обследованных нами, не имело значимых отличий от данных широкомасштабных эпидемиологических исследований [16]. У больных АГ среднего возраста ИСАГ диагностирована в 45,7 % случаев, СДАГ — в 54,3 %. У пожилых больных АГ ИСАГ диагностирована у 69,6 % больных, СДАГ — у 30,4 % больных. Логично предположить, что патогенетические особенности ИСАГ накладывают отпечаток на картину нарушений гемостаза и, следовательно, существеннее у больных АГ пожилого возраста.

Как нам представляется, результаты наших исследований не только во многом подтверждают имеющиеся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза у больных АГ, но и указывают на отчетливые различия этих нарушений в разных возрастных группах. Это согласуется с тезисом о неоднородности АГ у пациентов разного возраста и служит обоснованием для дальнейшего поиска маркеров нарушений гемостаза при АГ, позволяющих проводить дифференцированную патогенетическую терапию этого заболевания.

Выводы

У больных АГ имеются существенные нарушения в сосудисто-клеточном и коагуляционном звеньях гемостаза и системе фибринолиза.

Выявлена гиперагрегация тромбоцитов, прогрессирующая с увеличением возраста больных.

У больных АГ пожилого возраста отмечено также ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации.

Обнаруженное у всех обследованных больных АГ повышение активности фактора Виллебранда,

отражающее эндотелиальную дисфункцию, было существеннее в подгруппе пожилого возраста.

Отмечено, что у пожилых больных АГ прогрессируют повышение активности коагуляционного звена гемостаза и истощение продукции антикоагулянтов.

У пожилых больных АГ прослеживается дальнейшее угнетение фибринолиза, а гиперфибриногенемия нарастает, по сравнению с больными среднего возраста.

Полученные результаты отражают гетерогенность АГ в разных возрастных группах.

Литература

1. Балуда В. П., Балуда М. В., Гольдберг А. П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. М.: Зеркало-М, 1999.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
3. Баркаган З. С. Основы контролируемой антитромботической терапии в пожилом и старческом возрасте // Клинический геронтолог. 2003. № 5. С. 3–8.
4. Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001.
5. Воробьев П. А. Тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия — теория старения и горизонты геропротекции // Клинический геронтолог. 2001. № 12. С. 2–7.
6. Воробьев П. А. Актуальный гемостаз. М.: Ньюдиамед, 2004.
7. Гогин Е. Е., Гогин Г. Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006.
8. Кириченко Л. Л., Шарандак А. П., Дворянчикова Ж. Ю. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на некоторые показатели гемостаза у пожилых больных артериальной гипертензией // Клинический геронтолог. 2002. № 9. С. 24–29.
9. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Павлов В. И., Самойленко В. В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология. 2003. № 5. С. 60–67.
10. Мартынов А. И. Многофакторность артериальной гипертензии // Клинический геронтолог. 2002. № 2. С. 2–6.
11. Парфенов В. И., Батышева Т. Т., Вербицкая С. В. Повторный ишемический инсульт у больных с артериальной гипертензией и его профилактика // Клинический геронтолог. 2003. № 10. С. 3–9.
12. Подсонная И. В., Ефремушкин Г. Г., Головин В. А. Артериальная гипертензия с неблагоприятным исходом ишемического инсульта в позднем возрасте. Клиника и лабораторные показатели // Клинический геронтолог. 2003. № 1. С. 7–11.
13. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Пересыпко М. К. Принципы и цели длительной антигипертензивной терапии при гипертонической болезни // Кардиология. 1999. № 9. С. 80–90.
14. Преображенский Д. В., Стеценко Т. М., Колпакова Е. В. и др. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: распространенность, особенности патогенеза и лечения // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 12. С. 1001–1010.
15. Сторожаков Г. И., Верещагина Г. С., Малышева Н. В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии

у пациентов пожилого возраста // *Клин. геронтол.* 2003. № 1. С. 23–28.

16. *Фомин В. В., Моисеев С. В., Таронишвили О. И.* Изолированная систолическая артериальная гипертензия // *Клин. фармакол. и терапия.* 2004. Т. 13. № 4. С. 17–24.

17. *Шляхто Е. В., Моисеева О. М., Лясникова Е. А.* и др. Реологические свойства крови и функция эндотелия у боль-

ных гипертонической болезнью // *Кардиология.* 2004. № 4. С. 20–23.

18. *Mari D.* Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging // *Blood.* 1995. Vol. 85. P. 3144–3149.

19. *Panza J. A.* Endothelial dysfunction in essential hypertension // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20 (Suppl. I). P. 11–33.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 116–121

A. V. Shabalin, T. N. Sentyakova, E. N. Khodykina

THE INDICES OF CELLULAR AND VASCULAR, COAGULATORY HAEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN ARTERIAL HYPERTENSION OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

State medical university, Novosibirsk; Railway clinical hospital at Novosibirsk Central station of Public JSC (OAO) Russian Railways, Novosibirsk

The contrastive analysis of the indices of cellular and vascular, coagulatory haemostasis and fibrinolysis in arterial hypertension (AH) was held among the patients of different age groups. 69 patients with AH were researched. The average age of afflicted people in the first blockette is $50,9 \pm 0,7$ years, in the second blockette - $70,7 \pm 1,5$. In order to evaluate the condition of haemostasis the afflicted people were researched in the following indices: amount of thrombocytes, hemolysate-aggregative test (HAT), leukocytic-thrombocytic aggregation (LTA), activity of Vilebrand factor (FV), inactivation index of thrombin (IIT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin index (PTI), fibrinogen, antithrombin III (AIII), Hageman-dependent fibrinolysis (HDF), lupous anticoagulants (LA), autoagulatory test (ACT). All the examined patients with AH showed considerable abnormalities in cellular and vascular and coagulatory links of haemostasis and the system of fibrinolysis. It is observed, that aged afflicted people with AH have progressive hyperaggregation of thrombocytes, the activity of Vilebrand factor increases, the rise of coagulatory link activity of haemostasis and the exhaustion of anticoagulants' products is more considerable, the subsequent fibrinolysis depression is observed, but hyperfibrinogenemia accrues. The received results show the heterogeneity of AH in different age groups.

Key words: *arterial hypertension, aged, haemostasis*

С. А. Попова, Л. П. Свиридкина, С. Г. Топорова

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

ФГУ РНИИ геронтологии Росздрава, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: vita7780@mail.ru

В экспериментах на мышах показано возрастное повышение гематологического показателя интоксикации, уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и прогрессирующее угнетение интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей. Экзогенная интоксикация усиливает эти нарушения. Препараты мексидол, эмоксипин, цитохром С, хофитол, янтарная кислота и селен-актив, наряду с подавлением процессов липидной перекисидации, обладают лимфостимулирующей активностью, однако степень выраженности такого действия у них различна и не имеет прямой связи с их антиоксидантными свойствами. Показана возможность ослабления интенсивности перекисидационного окисления липидов и других компонентов интоксикационного синдрома при помощи стимуляции интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей сочетанным использованием мексидола и хофитола, однако у старых животных, по сравнению со зрелыми мышами, медикаментозная коррекция признаков интоксикации менее эффективна.

Ключевые слова: интерстициальный гуморальный транспорт, лимфатический дренаж, перекисное окисление липидов, возрастные изменения, экзогенная интоксикация, антиоксиданты

Известно, что с возрастом в результате повреждения свободными радикалами кислорода клеточных структур нарастает эндогенная интоксикация [2, 3, 8, 15]. Наряду с возрастным снижением антиоксидантной защиты [20, 22], это способствует запуску и прогрессированию различных патологических процессов [6, 7, 11, 12, 18, 21]. Для сохранения окислительно-антиоксидантного равновесия и предупреждения развития интоксикации в организме включаются механизмы компенсации, направленные на усиление антиоксидантной защиты и выведения из интерстиция, преимущественно в лимфатическое русло, продуктов перекисного окисления липидов. При этом ключевую роль играют функциональные возможности системы окологлобулярного гуморального транспорта [9]. Однако с возрастом во всех его звеньях (интерстициальном, кровеносном и лимфатическом) развиваются инволютивные процессы [17], снижается скорость интерстициального гуморального транс-

порта и лимфатического дренажа тканей [14, 16], что приводит к ограничению как доставки в межклеточный матрикс, а затем и в клетку, необходимых питательных веществ, лекарств, кислорода, так и уменьшения выведения из него продуктов метаболизма. Это является предпосылкой к развитию преждевременного старения и предопределяет возрастную специфику течения заболеваний. Последняя характеризуется полиморбидностью, склонностью к хронизации, что влечет за собой интенсивную медикаментозную терапию, вплоть до полипрогмазии. Экзогенная интоксикация, вызванная как лекарственной, так и экологической нагрузкой, накладывается на эндогенную интоксикацию, связанную с накоплением метаболитов, что, в конечном итоге, приводит к подавлению детоксикационных систем организма, и прежде всего системы его антиоксидантной защиты [10]. Это диктует необходимость применения антиоксидантов и антигипоксантов, нормализующих окислительные процессы в мембранах клеток [1] и обеспечивающих сохранение функции микрососудистой сети, прежде всего ее лимфатической составляющей [13]. Поскольку лимфатическая система играет ведущую роль в детоксикации организма, нормализация ее возрастных и токсических нарушений у пациентов пожилого возраста может явиться одним из путей повышения качества жизни, а возможно, и ее продолжительности [19].

Цель работы — выяснить роль возрастных нарушений функций лимфатической системы при экзогенной интоксикации и разработать методы их медикаментозной коррекции.

Материалы и методы

Исследование проведено на 296 белых лабораторных мышах массой от 20 до 40 г. Все эксперименты проводились в острых опытах с соблюдением правил работы на животных согласно базисным нормативным документам Минздрава России и ВОЗ [5, 23]. Во

время эксперимента мыши находились под нембуталовым наркозом (5 мг/100 г массы внутримышечно), после его окончания животных умерщвляли введением летальных доз нембутала.

Определяли скорость интерстициального гуморального транспорта в брыжейке по общепринятой методике прижизненного изучения микроциркуляторного русла мелких животных. С этой целью в толщу корневого участка брыжейки вводили 0,02 мл 0,2% раствора лимфотропного красителя — синего Эванса. На протяжении всего эксперимента температура тела мышей поддерживалась на уровне 37 °С: постоянно подогревался столик, на котором располагалось животное, а брыжейка кишки капельным способом орошалась подогретым изотоническим раствором хлористого натрия. О состоянии животного судили по частоте дыхания и перистальтических сокращений кишки, окраске видимых слизистых покровов. О состоянии интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей судили по времени полного очищения брыжейки от лимфотропного красителя. Для оценки активности перекисного окисления липидов определяли уровень малонового диальдегида в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Степень интоксикации устанавливали по гематологическому показателю интоксикации по Васильеву, рассчитываемому по параметрам периферической крови.

На первом этапе экспериментальных исследований изучали возрастные особенности указанных параметров у молодых мышей (3 мес), зрелых мышей (6 мес) и старых животных (20 мес). На втором этапе исследовали влияние на состояние лимфатического дренажа, уровень малонового диальдегида и гематологический показатель интоксикации у зрелых животных лекарственных препаратов: мексидола (2,5 мг/кг внутримышечно), эмоксипина (2,5 мг/кг внутримышечно), цитохрома С (0,28 мг/кг внутримышечно), хофитола (0,2 мг/кг *per os*), янтарной кислоты (0,85 мг/кг *per os*), селен-актива (4,3 мг/кг *per os*). Парентеральные препараты вводили раз в день в течение пяти дней, пероральные добавляли в питьевую воду в течение 14 дней. Третий этап экспериментальных исследований был посвящен изучению влияния экзогенной интоксикации, вызванной четыреххлористым углеродом — 0,3 мг/кг внутримышечно ежедневно в течение пяти дней [4], — и возможностей ее коррекции антиоксидантными препаратами у мышей зрелого и старого возраста. С этой целью животным на фоне инъекций четыреххлористого углерода в течение пяти дней применяли мексидол (2,5 мг/кг внутримышечно раз в день) и хофитола (0,2 мг/кг *per os* с питьевой водой). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики для несвязанных между собой величин.

Результаты и обсуждение

Гематологический показатель интоксикации с возрастом прогрессивно увеличивался. У зрелых мышей он был в 5 раз больше, чем у молодых животных. У старых мышей происходило дальнейшее

увеличение гематологического показателя интоксикации: по сравнению с молодыми мышами — в 2,3 раза, а со зрелыми животными — в 11,4 раза. Уровень малонового диальдегида у 6-месячных животных по сравнению с 3-месячными возрастал в 7,3 раза. У старых мышей он был выше в 8,5 раза, чем у молодых животных, но по сравнению с показателем у зрелых животных имел лишь тенденцию к повышению. По мере старения у животных происходило прогрессивное угнетение интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей, о чем свидетельствовало увеличение времени удаления лимфотропного красителя из брыжейки зрелых мышей на 44%, а старых мышей — на 74%, по сравнению с молодыми мышами (табл. 1).

Гематологический показатель интоксикации достоверно снижался под влиянием янтарной кислоты и селен-актива в 2 раза, хофитола — в 6,7 раза. Эмоксипин вызывал тенденцию к увеличению показателя. Мексидол и цитохром С не оказывали влияния на гематологический показатель интоксикации у зрелых животных. Уровень малонового диальдегида достоверно снижался под влиянием всех изученных препаратов, но с разной степенью выраженности. Так, мексидол вызывал снижение показателя в 6,5 раза, селен-актив — в 5,7 раза, хофитол — в 1,7 раза, янтарная кислота — в 1,4 раза, эмоксипин и цитохром С — в 1,2 раза. Все изученные препараты уменьшали время эвакуации лимфотропного красителя из брыжейки, что свидетельствует о наличии у них лимфостимулирующего действия. Мексидол усиливал интерстициальный гуморальный транспорт и лимфатический дренаж в 1,75 раза, эмоксипин — в 1,72 раза, янтарная кислота — в 1,6 раза, хофитол — в 1,54 раза, цитохром С — в 1,24 раза, селен-актив — в 1,17 раза (табл. 2).

При экзогенной интоксикации гематологический показатель интоксикации возрастал у зрелых мышей — в 3 раза, у старых животных — в 4,3 раза. При сочетанном применении мексидола и хофитола наблюдалось уменьшение показателя у зрелых и старых животных в 1,8 раза и в 2,9 раза, соответственно, однако по сравнению с контролем он оставался достоверно выше (у зрелых животных — в 1,6 раза, у старых животных — в 1,5 раза). Экзогенная интоксикация сопровождалась достоверным повышением в сыворотке крови уровня малонового диальдегида как у зрелых животных (на 32,4%), так и у старых мышей (на 31,4%). Медикаментозная коррекция приводила

Таблица 1

Гематологический показатель интоксикации, уровень малонового диальдегида и время удаления лимфотропного красителя из брыжейки у мышей разного возраста

Показатель, $M \pm m$	Возраст			Показатель достоверности		
	3 мес, $n=10$	6 мес, $n=10$	20 мес, $n=10$	p_{3-6}	p_{3-20}	p_{6-20}
Гематологический показатель интоксикации	0,08±0,06	0,40±0,07	0,91±0,13	<0,005	<0,001	<0,05
Малоновый диальдегид, нмоль/л	2,1±0,4	15,0±1,3	17,9±1,3	<0,001	<0,001	<0,1
Время удаления лимфотропного красителя, мин	42,4±2,3	61,0±1,5	74,0±1,8	<0,001	<0,005	<0,01

Примечание: p_{3-6} — достоверность различия параметров у мышей 3 мес и 6 мес; p_{3-20} — достоверность различия параметров у мышей 3 мес и 20 мес; p_{6-20} — достоверность различия параметров у мышей 6 мес и 20 мес

Таблица 2

Влияние препаратов с антиоксидантной активностью на гематологический показатель интоксикации (ГПИ), уровень малонового диальдегида (МДА) и время удаления лимфотропного красителя из брыжейки (ВУЛК) у зрелых мышей

Препарат	ГПИ, $M \pm m$		МДА ($M \pm m$; нмоль/л)		ВУЛК, ($M \pm m$; мин)	
	Группа					
	контрольная	основная	контрольная	основная	контрольная	основная
Мексидол, $n=10$	0,40±0,07	0,31±0,08 $p > 0,2$	15,03±0,30	2,32±0,64 $p < 0,001$	60,0±1,34	34,3±0,59 $p < 0,001$
Эмоксипин, $n=10$	0,40±0,07	0,76±0,18 $p < 0,1$	15,03±0,30	12,41±0,85 $p < 0,05$	59,4±1,10	34,6±0,73 $p < 0,001$
Янтарная кислота, $n=10$	0,40±0,07	0,20±0,04 $p < 0,05$	15,03±0,30	10,86±0,60 $p < 0,005$	60,3±1,00	36,8±1,26 $p < 0,001$
Селен-актив, $n=10$	0,40±0,07	0,25±0,02 $p < 0,05$	15,03±0,30	2,62±0,28 $p < 0,001$	60,8±1,72	52,0±1,75 $p < 0,01$
Хофитол, $n=10$	0,40±0,07	0,06±0,02 $p < 0,001$	15,03±0,30	8,82±0,99 $p < 0,01$	60,5±1,89	39,3±1,25 $p < 0,001$
Цитохром С, $n=10$	0,40±0,07	0,36±0,06 $p > 0,2$	15,03±0,30	12,96±0,51 $p < 0,05$	55,3±1,62	44,6±1,21 $p < 0,005$

к снижению показателя активности перекисного окисления липидов: на 17,6% — у зрелых мышей и 11,1% — у старых животных. По сравнению с контрольными животными, сохранялось достоверное увеличение показателя у 6-месячных животных на 22%, у 20-месячных животных — на 29,6%. Экзогенная интоксикация вызывала угнетение интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа: на 27,5% — у зрелых мышей и 39,2% — у старых животных. Мексидол в сочетании с хофитолом уменьшали выраженность этих нарушений: об этом свидетельствует уменьшение времени удаления лимфотропного красителя из брыжейки зрелых мышей на 14%, а старых мышей — на 7,6%; при этом по сравнению с контролем сохранялось достоверное замедление скорости интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа: у зрелых животных — на 9,7%, у старых животных — на 28,6% (табл. 3).

Выводы

Результаты исследования показывают, что с возрастом нарастает эндогенная интоксикация, о чем свидетельствует прогрессирующее увеличение гематологического показателя интоксикации, усиление интенсивности перекисного окисления липидов на фоне угнетения интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей. Для ограничения ее развития необходим поиск лекарственных препаратов, способных одновременно повысить антиоксидантную защиту, усилить гуморальный транспорт в окооклеточном пространстве и стимулировать лимфоток. Такой подход к терапии у пациентов пожилого и старческого возраста будет способствовать замедлению развития патологических процессов и предотвращению преждевременного старения.

Наши исследования подтвердили, что все изученные препараты с заявленной антиоксидантной

Гематологический показатель интоксикации (ГПИ), уровень малонового диальдегида (МДА) и время удаления лимфотропного красителя (ВУЛК) из брыжейки у зрелых (6 мес) и старых (20 мес) мышей при экзогенной интоксикации без медикаментозной коррекции и на фоне введения мексидола и хофитола

Показатель, <i>M±m</i>	Экзогенная интоксикация							
	без медикаментозной коррекции				на фоне введения мексидола и хофитола			
	6 мес		20 мес		6 мес		20 мес	
ГПИ	1,19±0,1	$p_{\text{контр.}} < 0,001$	3,92±0,2	$p_{\text{контр.}} < 0,001$	0,63±0,1	$p_{\text{контр.}} < 0,1$	1,37±0,1	$p_{\text{контр.}} < 0,05$
					$p_{\text{интокс.}} < 0,01$		$p_{\text{интокс.}} < 0,001$	
МДА, нмоль/л	22,2±1,3	$p_{\text{контр.}} < 0,001$	26,1±0,6	$p_{\text{контр.}} < 0,001$	18,3±0,6	$p_{\text{контр.}} < 0,05$	23,2±0,6	$p_{\text{контр.}} < 0,005$
					$p_{\text{интокс.}} < 0,05$		$p_{\text{интокс.}} < 0,01$	
ВУЛК, мин	77,8±1,7	$p_{\text{контр.}} < 0,005$	103,0±1,3	$p_{\text{контр.}} < 0,001$	66,9±1,7	$p_{\text{контр.}} < 0,05$	95,2±1,3	$p_{\text{контр.}} < 0,001$
					$p_{\text{интокс.}} < 0,005$		$p_{\text{интокс.}} < 0,005$	

и антигипоксантной активностью подавляют процессы липидной перекисидации, однако степень выраженности такого действия у них различна. Одновременно все исследованные лекарственные средства обладают свойством увеличивать интерстициальный гуморальный транспорт и лимфатический дренаж тканей, при этом у большинства препаратов степень выраженности лимфостимулирующей активности не соответствует их антиоксидантной силе. Так, селен-актив является мощным антиоксидантом, но самым слабым лимфостимулятором. Напротив, цитохром С в наименьшей степени подавляет процессы перекисного окисления липидов, при этом он имеет свойство значительно стимулировать интерстициальный гуморальный транспорт и лимфатический дренаж тканей. Исключение составляет мексидол, проявляющий наибольшую способность снижать уровень малонового диальдегида в сыворотке крови и усиливать лимфатический дренаж. Достоверное уменьшение гематологического показателя интоксикации происходит только под влиянием двух из выбранных препаратов — янтарной кислоты и хофитола, однако действие последнего выражено сильнее.

Экзогенная интоксикация усугубляет возрастное нарастание интенсивности процессов перекисного окисления липидов и гематологического показателя интоксикации, а также угнетение интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей. При этом ее влияние на гематологический показатель интоксикации и лимфатический дренаж у старых животных более значительно, чем у зрелых животных. Это подтверждает большую необходимость коррекции возрастной и экзогенной интоксикации у пациентов пожилого и старческого возраста.

Различное действие лекарственных средств на

изученные параметры интоксикации диктует необходимость их сочетанного применения с целью предотвращения развития характерных для нее патологических процессов. Наиболее целесообразным представляется комбинация мексидола, проявляющего выраженное лимфостимулирующее и антиоксидантное действие, и хофитола, обладающего, помимо перечисленных свойств, способностью предотвращать значительное нарастание гематологического признака интоксикации. Положительное влияние комплексного применения этих препаратов проявляется как у зрелых, так и у старых животных и характеризуется усилением детоксикационного эффекта стимуляции интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей. С нашей точки зрения, следствием этого является уменьшение гематологического показателя интоксикации и уровня малонового диальдегида в сыворотке крови, поскольку лимфатическая система является основным путем эвакуации из интерстиция токсических агентов. Однако у старых животных, по сравнению со зрелыми мышами, медикаментозная коррекция признаков интоксикации менее эффективна.

Таким образом, возможность предотвращения или ослабления интенсивности перекисного окисления липидов и других компонентов интоксикационного синдрома при помощи стимуляции интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей сочетанным использованием мексидола и хофитола открывает путь повышения эффективности лечения пациентов пожилого возраста, улучшения качества их жизни и, возможно, предупреждения преждевременного старения.

Литература

1. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 55–74.
2. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Опарина Т. И. и др. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Рос. физиол. журн. 1999. № 4. С. 502–507.
3. Афанасьева А. Н. Показатели эндогенной интоксикации у людей пожилого возраста // Клини. геронтол. 2002. Том 8. № 5. С. 3–4.
4. Батаков Е. А. Влияние масла расторопши и легалона на перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы печени при отравлении четыреххлористым углеродом // Журн. Экспер. и клин. фармакол. 2001. № 4. С. 53–55.
5. Березовская И. В. Регламентация содержания животных в токсикологическом эксперименте // Ланималогия. 1993. № 1. С. 42–43.
6. Васильков В. Г. Роль нарушения антиоксидантного статуса в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных токсигенной и терминальной стадии острого перитонита // Анест. и реаниматол. 2001. № 6. С. 31–34.
7. Голиков П. П. Перекисное окисление липидов как фактор эндогенной интоксикации // Пат. физиол. 2000. № 22. С. 6–9.
8. Климов М. Е., Крашенников С. В., Сандлер Е. А. Взаимосвязь свободнорадикального окисления липидов и биологического возраста при старении у пациентов разного возраста в условиях коррекции антиоксидантами: Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии. СПб., 1997. С. 58–59.
9. Левин Ю. М. Основы общеклинической лимфологии и эндозологии. М., 2003.
10. Марупов А. М., Лужников Е. А., Гольдфарт Ю. С. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях // Токсикол. вестн. 2004. № 5. С. 2–8.
11. Мещанинов В. Н. Роль свободнорадикального окисления липидов в механизмах возрастной инволюции в условиях воздействия на организм экстремальных факторов и полиорганной патологии // Вестн. Урал. гос. мед. акад. 1997. Вып. 5. С. 21–26.
12. Новочадов В. В., Писарев В. Б. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005.
13. Рябков М. Г. Участие лимфатической системы в реализации фармакологических эффектов антиоксидантов при остром перитоните: Матер. научн. конф. «Актуальные проблемы современного здравоохранения и медицины». Саранск, 2001. Вып. II. С. 168–171.
14. Сененко А. Ш. Экспериментальное исследование возрастных изменений скорости лимфатического дренажа и возможности их коррекции: Сб. тр. междунар. семинара «Экология и здоровье. Экологическая медицина. Управление качеством жизни». М.: Изд-во МНЭПУ, 2002. С. 135–136.
15. Хавинсон В. Х., Баринин В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
16. Шариков Ю. Н. Влияние физических факторов на лимфатический дренаж в эксперименте // Санаторно-курортное лечение и отдых в Анапе. 2001. № 5. С. 65–66.
17. Этинген Л. Е. Нормальная морфология человека старческого возраста. М., 2003.
18. Ярошенко И. Ф., Агаева Р. К. Изменение процессов перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты в кишечнике, печени и легких при ожоговом шоке у крыс // Вестн. Волгоград. мед. акад. 2002. № 8. С. 22–24.
19. Ястребов А. Н., Мещанинов В. Н., Гаврилов И. В., Сандлер Е. А. Влияние нормобарической гипоксии на биологический возраст и СПО липидов крови при старении организма: Вопр. Экспер. физиол.: к 90-летию со дня рождения акад. В. Н. Черниговского. М. Екатеринбург, 1997. С. 151–157.
20. Arivazhagan P., Ramanathan K., Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoid acid on mitochondrial enzymes in aged rats // Chem. Biol. Interact. 2001. Vol. 138. № 2. P. 189–198.
21. Kasapoglu M., Ozben T. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging // Exp. Geront. 2001. Vol. 36. № 2. P. 209–220.
22. Shinohara R., Mano T., Nagasaka A. et al. Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status // J. Endocr. 2000. Vol. 164. № 1. P. 97–102.
23. Zutphen L. F., Baumans V., Baynen A. C. Principles of laboratory animal science. Amsterdam: Elsevier, 1993.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 122–126

S. A. Popova, L. P. Sviridkina, S. G. Toporova

AGE SPECIFIC DISORDERS IN LYMPHATIC SYSTEM FUNCTIONS IN EXOGENIC INTOXICATION AND THE WAYS OF THEIR CORRECTION

Russian Research Institute on Gerontology, 16 ul. 1st Leonova, Moscow 129226, Russia;
e-mail: vita7780@mail.ru

In mice-experiments the age increase of intoxication hematologic criterium, malonic dialdehyde level in blood serum and progressive inhibition of interstitial humoral transport and tissue lymphatic drainage are shown. Exogenic intoxication enhances these disorders. The medical preparations mexidol, emoxipinum, cytochrom C, chophitol, succinic acid and selen-active, besides inhibiting the process of lipid peroxidation, all exert lymphostimulating effect but of different degree, which is not directly dependent on their antioxidant properties. The possibility to decrease the intensity of lipid peroxide oxidation and other components of intoxication syndrome using interstitial humoral transport and tissue lymphatic drainage stimulation combined with mexidol and chophitol is shown, but in old mice as compared to mature ones medicaments correction of intoxication signs is less effective.

Key words: *interstitial humoral transport, lymphatic drainage, lipid peroxide oxidation, age disorders, exogenic intoxication, antioxidants*

А. П. Нагин, Б. И. Козлов, А. А. Вишняков

СОСТОЯНИЕ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет, 656031 Барнаул, ул. Ленина, 40; e-mail: kbiagmu@mail.ru

Изучено состояние мукоцилиарной системы у 246 больных с хронической бронхолегочной патологией. Показано, что у пациентов имеется существенное варьирование темпов бронхиального клиренса, дисбаланс в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как при обострении, так и в ремиссии. Нарушения мукоцилиарного транспорта связаны с изменением вязкоэластических характеристик трахеобронхиального секрета, что ведет к прогрессированию бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, мукоцилиарная система, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, пожилой возраст

В статье обобщен опыт изучения состояния мукоцилиарной системы (МЦС) у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Показано, что у пациентов имеется существенное варьирование темпов бронхиального клиренса, дисбаланс в системах перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты в мокроте как при обострении, так и в ремиссии заболевания. Нарушение мукоцилиарного транспорта (МЦТ) связано с изменением вязкоэластических характеристик трахеобронхиального секрета, что ведет к прогрессированию бронхиальной обструкции.

Определяющая роль в формировании хронического воспалительного процесса в легких с обструкцией бронхов принадлежит мукоцилиарной системе (МЦС) [9, 10, 12, 13]. Характер изменений МЦС определяет темпы прогрессирования болезни, степень и обратимость бронхиальной обструкции, тактику лечения, течение и прогноз бронхолегочных заболеваний [3, 11, 15, 16].

К настоящему времени не разработаны диагностические подходы, которые бы с помощью доступных методов своевременно выявляли нарушения местной защиты легких. Ограниченные данные о характере и выраженности изменений МЦС не позволяют проводить целенаправленную коррекцию нарушений, что, в конечном счете, не

может не влиять на результаты лечения больных, эффективность профилактических мер.

Цель работы — изучить физико-биохимические, функциональные характеристики МЦС у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Материалы и методы

Клинические исследования были проведены у 246 человек: 76 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести (ХОБЛ I), 79 больных с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения (ХОБЛ II), 60 человек с бронхиальной астмой (БА), 31 пациент с бронхоэктатической болезнью (БЭ). Среди больных преобладали мужчины (69,3%). Возраст больных составил, в среднем, $66,7 \pm 3,3$ года. Критериями отбора больных были установленный ранее достоверный диагноз, наличие клинических, лабораторных, функциональных признаков активности заболевания. Критерии исключения больных из исследования — возраст менее 59 лет и старше 74 лет, несоответствие критериям включения.

Исследования включали:

- функциональное исследование скорости МЦТ по времени выведения с бронхиальным содержимым ингалированного индикатора — гемоглобина обследуемых пациентов [4];

- изучение физических свойств мокроты: адгезивность — по степени адгезии мокроты к стеклу, эластичность — по показателю предельного напряжения сдвига, вязкость — по времени истечения жидкости [5];

- исследование показателей перекисное окисление липидов / антиоксидантная защита (ПОЛ/АОЗ) мокроты [2, 8, 12].

Функцию внешнего дыхания (ФВД) определяли по объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальной скорости выдоха (МСВ 25%; МСВ 50%; МСВ 75%).

Клинический материал обработан методом математической статистики в среде электронных таблиц на базе пакетов программ для персонального компьютера «Excel 2000» и «Statistica Windows 5.0» [1, 6, 7].

Результаты и обсуждение

Исследование динамики выведения мокроты показало, что у больных с ХОБЛ I в 86,8% на-

Характеристика степеней нарушения МЦТ у больных с ХОБЛ в фазу обострения

Нозологическая форма	Показатели	Степень нарушения МЦТ							
		0		I		II		III	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ХОБЛ I	Количество больных	29	38,1	37	48,7	10	13,2	–	–
	Время экспекторации, ч ($X \pm m$)	12,8 \pm 1,8	40,7 \pm 3,2	57,4 \pm 3,1	–	–	–	–	–
ХОБЛ II	Количество больных	–	–	17	19,1	43	48,3	19	21,3
	Время экспекторации, ч ($X \pm m$)	–	47,2 \pm 5,3	62,9 \pm 7,8	126,6 \pm 11,4	–	–	–	–
БА	Количество больных	–	–	18	30,0	29	48,3	13	21,7
	Время экспекторации, ч ($X \pm m$)	–	41,4 \pm 6,2	56,1 \pm 7,7	124,3 \pm 10,1	–	–	–	–
БЭ	Количество больных	–	–	–	–	9	29	22	71,0
	Время экспекторации, ч ($X \pm m$)	–	–	64,1 \pm 5,9	205,1 \pm 20,5	–	–	–	–

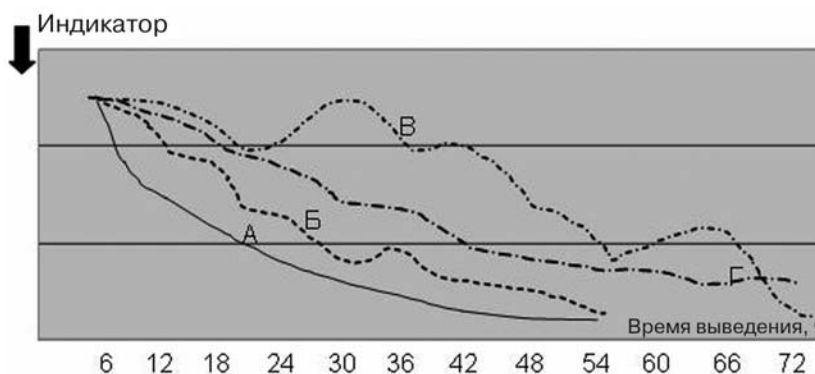
блюдений отмечалась компенсация функции МЦТ (табл. 1). В группах пациентов с ХОБЛ II и БА преобладала функционально значимая патология бронхиального клиренса, выявленная у 69,6 и 70,0%, соответственно. В группе больных с БЭ наблюдались значительные нарушения МЦТ, в основном соответствующие мукоцилиарной недостаточности (МЦН) III степени. В группе пациентов с ХОБЛ I при исследовании функции МЦТ преобладал I тип кривой клиренса (гиперболический) — у 81,6% больных, кривые II типа (ступенчатые) выявлены у 18,4%. Кривых III и IV типа (монофазного и волнообразного) зарегистрировано не было (рисунок). Среди больных с ХОБЛ II 8,9% имели I тип кривой выведения, у 51,9% выявлен II тип, у 29,1% — III тип графика, у 10,1% — IV тип. В группе больных с БА выявлено: график I типа — у 40,0% больных, II типа — у 48,3%, III типа — у 8,3%, IV типа — у 3,3%. У пациентов с БЭ у 51,6% больных зарегистрирован III тип кривой, у 48,4% — IV тип; I и II типы не зарегистрированы.

Анализ скорости экспекторации показал, что в фазу обострения у больных с ХОБЛ имеются функционально значимые нарушения МЦТ, развившиеся в значительном удлинении времени и нарушении параметров клиренса с образованием «пиков» и «пауз» выведения, что является одним из основных проявлений механизмов несостоятельности МЦС. В фазу ремиссии произошла стабилизация показателей МЦТ в группе пациентов с ХОБЛ I. В группах больных с ХОБЛ II у 60,8%, с БА — в 48,3% и у всех пациентов с БЭ функция МЦС оставалась нарушенной.

Исследование физических свойств мокроты в фазу наступающей ремиссии свидетельствует об изменении показателей адгезии в группах с ХОБЛ I, ХОБЛ II, БА. Вязкость уменьшилась у пациентов с ХОБЛ II, БА, при неизменных показателях эластичности. У больных с БЭ физические характеристики мокроты не изменялись (табл. 2). Физические показатели мокроты у больных с ХОБЛ связаны со степенью нарушения бронхиальной проходимости (табл. 3). Полученные результаты показывают, что ухудшение физических характеристик мокроты способствует прогрессированию бронхиальной обструкции у пациентов с ОФВ₁ менее 50% от должной, нарастание бронхиальной обструкции определяют параметры адгезии и эластичности. Исследование трахеобронхиального секрета показало, что у больных в группе с ХОБЛ II преобладал скудный тип секреции, выявленный у 67,7% пациентов, с преобладанием воспалительного характера (слизисто-гнойная и гнойная мокрота), соответственно, 72,6 и 27,4%. Исследование количества лейкоцитов в мокроте подтверждало данный факт, когда число больных с умеренным и выраженным лейкоцитозом составило 46,8 и 33,9%. Частота выявляемости количества эпителиальных клеток менее 10 в поле зрения составила 77,4%, что позволяет предполагать наличие воспалительного процесса на атрофически измененной слизистой оболочке дыхательных путей.

При изучении состояния систем ПОЛ/АОЗ в мокроте больных с ХОБЛ I выявлено повышенное количество продуктов ПОЛ, по сравнению с условной нормой, на 0,3 нмоль/мл при одновременном снижении АОЗ на 18,3% ($p < 0,05$); у пациентов с ХОБЛ II количество продуктов ПОЛ увеличи-

лось на 0,6 нмоль/мл ($p < 0,05$) при уменьшении АОЗ на 29,8% ($p < 0,05$); у больных с БЭ количество продуктов ПОЛ возросло на 0,7 нмоль/мл при уменьшении уровня АОЗ на 35,9% ($p < 0,001$); у больных с БА рост ПОЛ составил 0,5 нмоль/мл при снижении АОЗ на 24,1% ($p < 0,05$). Между показателями ПОЛ и АОЗ отмечена обратная корреляционная зависимость со статистически значимыми взаимосвязями с коэффициентами корреляции (ХОБЛ I — $r = -0,93$; ХОБЛ II — $r = -0,61$; БЭ — $r = -0,91$; БА — $r = -0,65$). При анализе состояния систем ПОЛ/АОЗ в мокроте больных в зависимости от активности воспалительного процесса по данным лабораторного обследования



Типы кривых мукоцилиарного клиренса:
 А — гиперболический; Б — ступенчатый; В — волнообразный; Г — монофазный

(CRB, фибриноген, сиаловые кислоты) установлено, что в группе больных с ХОБЛ I имеется взаимосвязь между умеренной активностью воспалительного процесса и количеством продуктов ПОЛ ($r = +0,71$), показателями АОЗ ($r = +0,64$).

Таблица 2

Физические свойства мокроты у больных с ХОБЛ в фазу обострения и ремиссии

Нозологическая форма	Фаза	Вязкость, мм ² /с	p^*	Эластичность, дин/см ²	p	Адгезия, н/м ²	p
ХОБЛ I	обострение	10,6±2,3	>0,05	10,8±1,3	>0,05	0,8±0,1	<0,05
	ремиссия	8,3±1,8		10,3±1,6		0,4±0,1	
ХОБЛ II	обострение	13,2±2,7	<0,05	13,7±2,1	>0,05	0,9±0,1	<0,05
	ремиссия	10,0±1,7		17,1±2,2		0,5±0,1	
БА	обострение	16,9±1,5	<0,05	11,9±1,4	>0,05	1,0±0,2	<0,05
	ремиссия	11,4±1,6		12,2±2,1		0,6±0,1	
БЭ	обострение	15,6±2,2	>0,05	14,7±2,2	>0,05	0,9±0,2	>0,05
	ремиссия	13,8±1,9		16,2±1,8		0,8±0,1	

* p — статистическая значимость различия показателей

Таблица 3

Связь физических свойств мокроты с бронхиальной проходимостью у больных с ХОБЛ в тяжелой стадии заболевания

Нозологическая форма	Показатели бронхиальной проходимости	Вязкость	Эластичность	Адгезия
ХОБЛ II	ОФV ₁	+0,03	-0,40*	0,65*
	МСВ 25%	+0,05	+0,11	-0,28
	МСВ 50%	+0,20	-0,44*	0,34*
	МСВ 75%	+0,14	-0,25	-0,29
БА	ОФV ₁	+0,30*	-0,41*	-0,78*
	МСВ 25%	-0,09	+0,22	-0,04
	МСВ 50%	+0,27	-0,37*	-0,16
	МСВ 75%	+0,31*	-0,46*	-0,53*
БЭ	ОФV ₁	+0,29	-0,07	+0,56*
	МСВ 25%	-0,14	+0,43*	+0,38*
	МСВ 50%	-0,25	-0,36*	-0,37*
	МСВ 75%	+0,17	-0,05	-0,10

* Статистически значимые корреляционные связи ($p < 0,05$)

В группе пациентов с ХОБЛ II выявлена статистически значимая прямая умеренная и заметная зависимость уровня ПОЛ от нарастания степени активности воспалительного процесса: умеренная ($r=+0,63$), выраженная ($r=+0,51$), резкая ($r=+0,49$). У больных с ХОБЛ II с выраженными и резкими изменениями показателей активности воспаления наблюдается статистически значимое снижение АОЗ с прямыми заметными связями ($r=+0,51$, $r=+0,57$).

В группе пациентов с БЭ при отсутствии активности воспаления процессы перекисидации превышали условную норму на 0,3 нмоль/мл ($p<0,05$), АОЗ была снижена на 34,6% ($p<0,001$). Выявлена тесная прямая статистически значимая взаимосвязь между количеством продуктов ПОЛ и выраженностью степени воспаления: умеренная ($r=+0,92$), выраженная ($r=+0,86$), резкая ($r=+0,91$). Получена заметная обратная статистически значимая зависимость между АОЗ и умеренной ($r=-0,66$), выраженной ($r=-0,63$), резкой ($r=-0,54$) активностью воспаления. В группе больных с БА определялась статистически значимая обратная взаимосвязь между умеренной ($r=-0,88$) и выраженной ($r=-0,94$) степенью активности воспаления и показателями ПОЛ. После проведенного лечения показатели ПОЛ у больных с ХОБЛ I не превышали условную норму, а уровень АОЗ был ниже на 15,0% ($p<0,05$). В группе пациентов с ХОБЛ II уровень ПОЛ не изменился, а АОЗ была снижена на 27,7% ($p<0,05$). У больных с БЭ показатели перекисидации уменьшились на 0,3 нмоль/мл, по сравнению с данными при поступлении ($p<0,05$), изменений АОЗ не отмечалось. После лечения в группе пациентов с БА наблюдалось снижение количества продуктов ПОЛ на 0,3 нмоль/мл ($p<0,05$) при неизменной АОЗ. Следовательно, при исследовании систем ПОЛ/АОЗ в мокроте больных с ХОБЛ в фазу обострения выявлен взаимный дисбаланс в системе, характеризующийся, с одной стороны, повышением интенсивности процессов перекисидации, с другой — снижением АОЗ. Между показателями выраженности процессов ПОЛ и АОЗ существует обратная корреляционная зависимость. Дисбаланс системы ПОЛ/АОЗ нарастает при этом в зависимости от активности воспалительного процесса и сохраняется в фазу наступающей ремиссии.

Выводы

У больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения,

бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью в фазу обострения выявляется существенное варьирование темпов выведения трахеобронхиального секрета, соответствующее декомпенсированной мукоцилиарной недостаточности.

Нарушения мукоцилиарного транспорта у больных с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью связаны с нарушением вязкоэластических характеристик трахеобронхиального секрета, что способствует прогрессированию бронхиальной обструкции. В наибольшей степени прогрессирование обструкции связано с высокими показателями адгезии и эластичности.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения одним из ведущих механизмов декомпенсации мукоцилиарного клиренса является наличие хронического персистирующего воспалительного процесса, десквамация цилиарного эпителия с формированием атрофически измененной слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

У больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких в мокроте определяется повышение интенсивности процессов перекисидации при одновременном снижении антиоксидантной защиты. Дисбаланс системы ПОЛ/АОЗ выражен как в период обострения, так и в период ремиссии и связан с активностью воспалительного процесса. Стандартная лекарственная терапия при ХОБЛ тяжелого течения не оказывает влияния на системы ПОЛ/АОЗ. При хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни снижаются показатели перекисного окисления липидов при неизменных значениях антиоксидантной защиты.

Литература

1. Боровиков В. П. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. СПб., 2000. С. 35–46.
2. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротееидов // Лаб. дело. 1988. № 5. С. 59–62.
3. Кобылянский В. И. Исследования функции мукоцилиарной системы: возможности и перспективы // Тер. арх. 2001. Т.3. С. 25–28.
4. Козлов Б. И., Козлова Е. А. Количественный метод определения нарушений мукоцилиарного клиренса при хронических обструктивных болезнях легких // Паллиативная мед. и реабил. 2005. № 1. С. 70.
5. Кост Е. А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 1975. С. 307.
6. Реброва А. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. С. 305.

7. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Медицина, 2000. С. 256.
8. Спектор Е. Б., Ананенко А.А., Политова Л. И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело. 1989. № 1. С. 26–28.
9. Чучалин А. Г. Белая книга пульмонологии // Пульмонология. 2004. №1. С. 7–14.
10. Шмелев Е. И. Сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ, подходы к диагностике и лечению // Тер. арх. 2003. № 12. С. 74–78.
11. Abzelius B. A. Ciliary structure in health and disease // Asthma Otorhinolaryng. Belg. 2000. Vol. 54. P. 278–291.
12. Bast A. Oxidants and antioxidants in the lung // Except. Med. 1996. P. 33–39.
13. Jngels K. A. Factors in fluensing ciliary beat measurements // Rhinology. 2001. Vol. 29. P. 14–18.
14. Jorissen M. Success of respiratory epithelial celerates culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary cilia dyskinesia // Acta Otorhinolaryng. Deld. 2000. Vol .54. P. 357.
15. Puchelle E. Airway epithelium injury and repair // Europ. Resp. Rev. 1997. Vol.7. S.4. P. 136–141.
16. Singh G. Clara Cells and Clara cell 10 RD protein // Amer. J. Respir. Cell Moll. Biol. 1997. Vol. 17. P. 141–143.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 127–131

A. P. Nagin, V. I. Kozlov, A. A. Vishnyakov

STATE OF MUCOCILIARY SYSTEM IN PATIENTS OF SENIOR AGE SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Altai State Medical University, Department of therapy, 40 ul. Lenina, Barnaul 656031, Russia;
e-mail: kbiagmu@mail.ru

The condition of mucociliary system has been studied in 246 patients with chronic obstructive pulmonary diseases. It is stated that chronic obstructive pulmonary diseases patients observe the significant variation of bronchial clearance's tempos, imbalance in the system of lipids' peroxide oxidation and antioxidant defense during aggravation and remission. Dysfunction of mucociliary transport is associated with the changes of mucilaginous elastic characteristics of tracheal-bronchial secretion that leads to progression of bronchial obstruction.

Key words: *chronic obstructive pulmonary diseases, mucociliary system, peroxide oxidation of lipids, antioxidant defense, elderly people*

Г. А. Меркурьева, Г. А. Рыжак

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ЭПИФИЗА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: galina@gerontology.ru

Приводятся данные клинического исследования, направленного на поиск эффективных средств лечения пациенток старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца и профилактики развития осложнений. Анализ результатов свидетельствует о том, что применение пептидного препарата эпифиза — эпитамина для лечения женщин среднего и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией способствует улучшению показателей липидного обмена и снижению суточного артериального давления, что уменьшает риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: пептиды эпифиза, женщины среднего и пожилого возраста, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в России (55–58% от общей смертности). Традиционное представление о том, что сердечно-сосудистые заболевания — это «болезни мужчин», подвергнуто сомнению. По результатам анализа данных Европейской программы сердца (Euro Heart Survey) стало очевидным, что преобладающее в настоящее время мнение о том, что женщины составляют лишь малую группу среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее осложнениями, ошибочно. Состоявшийся в сентябре 2005 г. в Стокгольме Европейский конгресс кардиологов проходил под девизом «Женщины и сердце», поскольку впервые в Европе сердечно-сосудистая летальность в подгруппе женщин составила 55%, в подгруппе мужчин — 43%. В 2002 г. в России сердечно-сосудистые заболевания среди трудоспособного населения составили среди мужчин 36%, у женщин — 41% всех причин смерти [7]. Артериальная гипертензия (АГ) любого происхождения увеличивает риск возник-

новения ИБС в 1,5–6 раз; при этом ИБС имеет явную тенденцию к более тяжелому течению, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД). Имеются четкие доказательства того, что снижение повышенного АД ведет к снижению частоты развития ИБС и ее осложнений. Больные с ИБС и АГ по показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности относятся к группе очень высокого риска. Выбор тактики ведения пациента с ИБС и АГ должен быть направлен на оценку и уменьшение общего сердечно-сосудистого риска, выраженности органических поражений, сахарного диабета, симптомов ИБС и тщательный стабильный контроль АД.

Классические методы консервативной общепринятой терапии, включающие нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, дезагреганты, не всегда приносят у женщин ожидаемый эффект и улучшают качество их жизни. Прием нитратов у женщин чаще, чем у мужчин, вызывает побочный эффект в виде головной боли, приводящий к отмене препаратов. Прием ингибиторов АПФ — обязательный элемент лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) независимо от возраста и пола пациентов. Тем не менее, к настоящему времени сложилось мнение, что у женщин эти препараты менее эффективны [9], особенно при бессимптомно протекающей левожелудочковой дисфункции. В исследовании CONSENSUS [23] показано, что снижение смертности среди женщин при ХСН на фоне использования ингибиторов АПФ составило лишь 6%, в то время как у мужчин — 51%. Ряд авторов [14, 20] считают, что половые различия при использовании β -адреноблокаторов не играют

такой значимой роли, как в случае применения ингибиторов АПФ. В исследовании PRAISE были получены неожиданные данные об эффективности антагонистов кальция у женщин с ИБС и ХСН. В исследовании по применению амлодипина при ХСН летальность при лечении этим препаратом, по сравнению с плацебо, у мужчин снизилась на 8%, у женщин — на 38% [16]. Аспирин, как препарат для первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, оказался эффективным только у женщин старше 65 лет [19]. У женщин более молодого возраста прием аспирина не влиял ни на смертность, ни на риск возникновения инфаркта миокарда, но существенно (на 24%) снижал вероятность возникновения инсульта. Несмотря на появившийся оптимизм в отношении перспективности лечения женщин в постменопаузе с помощью половых гормонов, проспективные рандомизированные исследования не подтвердили сообщений о профилактическом влиянии гормональной заместительной терапии в отношении развития коронарного атеросклероза и его клинических проявлений.

Среди новых подходов к терапии больных с ИБС в сочетании с АГ одним из наиболее рациональных представляется корригирующее воздействие на хроноструктуру параметров центральной гемодинамики. У таких больных выявлено ослабление мелатонинообразующей функции эпифиза и нарушение временной организации циркадианных ритмов в параметрах гемодинамики, что играет существенную роль в патогенезе заболеваний. Результаты клинических исследований продукции мелатонина у больных с ИБС показали, что чем тяжелее форма ИБС, тем ниже уровень мелатонина в плазме крови. Особенно низок его уровень в крови больных с высоким риском развития инфаркта миокарда и летального исхода [10]. Снижение мелатонинообразующей функции эпифиза ассоциируется с ухудшением физической и психомоторной работоспособности и нарушением суточных биоритмов [5]. Важнейшей особенностью мелатонина является то, что он служит «биохимическим ключом» биологических часов, синхронизирующим биологические ритмы, будучи адаптогеном, посредником между внутренним статусом организма и внешней средой [1]. Коррекция функциональной недостаточности эпифиза является новым подходом к профилактике и лечению больных с ИБС в сочетании с АГ. С этой целью могут использоваться мелатонин или пептидные препараты эпифиза. Мелатонин является исключительно средством за-

местительной терапии, более того, при длительном применении фармакологических доз мелатонина возможно угнетение выработки эндогенного мелатонина. Пептидные препараты эпифиза выгодно отличаются от мелатонина тем, что они оказывают модулирующее влияние на функцию пинеалоцитов: при сниженной мелатонинообразующей функции эпифиза пептидные препараты оказывают мягкое стимулирующее воздействие на механизмы эндогенного синтеза мелатонина [5].

Таким образом, целью настоящего исследования являлась оптимизация лечения женщин с ИБС в сочетании с АГ путем включения в комплексную общепринятую терапию пептидного препарата эпифиза — эпиталамина (Э) и изучение его влияния на суточный профиль артериального давления.

Материалы и методы

В исследование были включены 57 женщин среднего (48–59 лет) и пожилого (60–72 лет) возраста с ИБС (стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК)) в сочетании с АГ. Все обследуемые были разделены на две группы: 1-я контрольная группа — 25 больных с ИБС и АГ (средний возраст $58,5 \pm 3,2$ года), получавших только общепринятую терапию, 2-я основная группа — 32 больных с ИБС и АГ (средний возраст $58,6 \pm 3,1$ года), получавших дополнительно к общепринятой терапии пептидный препарат эпифиза — эпиталамин (табл. 1). Каждая группа была разделена на подгруппы женщин среднего возраста (подгруппа А) и пожилого возраста (подгруппа Б).

Всем пациентам проводили общепринятое исследование, включающее клиническую оценку общего состояния больных, оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, оценку 10-летнего прогноза риска фатальных осложнений по шкале SCORE. Для оценки степени тяжести стенокардии использовали классификацию Канадской ассоциации кардиологов (1982 г.). Степень ХСН определяли по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации (НУНА). Степень и тяжесть АГ определяли согласно ВНОК (2004 г.). Определение липидного спектра крови проводили на биохимическом анализаторе крови

Таблица 1

Распределение по группам больных с ИБС в сочетании с АГ

Группа	Подгруппа	Возраст	Число больных	Всего больных
1-я контрольная (общепринятая терапия ИБС)	1 А	средний	6	25
	1 Б	пожилой	19	
2-я основная (общепринятая терапия ИБС + эпиталамин)	2 А	средний	9	32
	2 Б	пожилой	23	

«Reflotron» (фирма Boehringer Mannheim, Австрия) с помощью наборов CHOL, HDL-C, TG по стандартным методикам. Электрокардиографию (ЭКГ) проводили на аппарате «Bioset-3500» (Германия). Для оценки суточного профиля артериального давления (СПАД) у обследуемых лиц проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием суточного монитора АД «ТМ-2421» (AND, Япония), класс точности «В» по BHS. СМАД проводили в условиях повседневной деятельности пациенток в течение 26 часов и больше с интервалами между измерениями, равными 15 мин в течение дня и 30 мин в течение ночи. По завершении мониторинга осуществляли коррекцию временных интервалов дня и ночи с целью максимально точного соответствия периоду сна и бодрствования. После предварительной обработки данных и исключения некорректных измерений производили математический анализ всей совокупности измерений с расчетом следующих обязательных параметров: среднеарифметических величин систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, за день и за ночь; вариабельности (STD) АД (величина стандартного отклонения АД от среднего значения для каждого из видов АД за день и за ночь; степени ночного снижения САД и ДАД; группы «индексов нагрузки давлением» — индекса времени гипертензии и индекса площади гипертензии; величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД).

В качестве общепринятой терапии применяли следующие препараты: нитраты пролонгированного действия (монокинкве в дозе 20 мг 1 раз в день или нитросорбид в дозе 10 мг 2 раза в день), β -адреноблокаторы (метопролол в дозе 25 мг 2 раза в день), ингибиторы АПФ (энап в дозе 5 мг 2 раза в день), антагонисты кальция (амлодипин в дозе 5 мг 1 раз в день), антиагреганты (тромбо АСС в дозе 100 мг 1 раз в день), метаболические препараты (предуктал МВ в дозе 35 мг 2 раза в день).

В качестве плацебо использовали изотонический раствор $NaCl$, который вводили пациенткам контрольной группы по 2 мл внутримышечно. Эпиталамин назначали в дозе 10 мг (курсовая доза 50 мг) внутримышечно ежедневно в 10 ч утра в течение 5 дней. Эффективность применения эпиталамина оценивали через 10–14 дней после окончания курсового лечения. Все больные давали информированное согласие на проведение исследования и лечение.

Дизайн исследования — рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование. Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере Pentium 166 с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа для медико-биологических исследований (Excel и Statistica for Windows v.6.0).

Результаты и обсуждение

У больных обеих групп было выявлено наличие большинства основных факторов риска развития ИБС, которые представлены в табл. 2. Важно отметить, что, как показал сравнительный анализ

данных, у 56 больных (98%) было отмечено сочетание двух-трех факторов риска. Так, дислипидемия в сочетании с неблагоприятным семейным анамнезом (сердечно-сосудистые заболевания по женской линии до 65 лет, по мужской линии — до 55 лет) была выявлена у 86,2% обследованных пациенток; возраст старше 65 лет в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе — у 48,6% пациенток; дислипидемия и ожирение I степени — у 42,4% пациенток.

Влияние эпиталамина на липидный обмен.

Гиперхолестеринемия относится к наиболее значимым факторам, увеличивающим риск развития ИБС в 2,2–5,5 раза. Известно, что уровень общего холестерина (ХС) в плазме крови повышается в менопаузе приблизительно на 15%, что связано с повышением (около 25%) уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а уровень триглицеридов (ТГ) повышается приблизительно на 10% [7]. Полагают, что изменение уровней общего ХС и ХС ЛПНП в плазме крови является менее сильным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, чем у мужчин.

При исследовании липидного обмена исходный уровень содержания ХС в плазме крови $\leq 6,1$ ммоль/л был выявлен у 24% женщин 1-й группы и 13% женщин 2-й группы; исходный уровень ХС ЛПВП $\geq 1,2$ ммоль/л — у 20% женщин 1-й группы и 16% женщин 2-й группы. Исходного уровня ХС ЛПНП в плазме крови $\leq 3,4$ ммоль/л и ТГ $\leq 1,6$ ммоль/л не было выявлено ни в одной группе. Нормальный коэффициент атерогенности (3–3,5 ед.) выявлен только у 4% женщин 1-й группы.

После курсового общепринятого лечения у женщин 1-й группы не выявлено достоверных изменений липидограммы. Более того, по сравнению с исходными данными, у 6 женщин (24%) незначительно повысился уровень ХС, у 10 женщин (40%) — уровень ТГ, у 7 женщин (28%) — уровень ХС ЛПНП и у 7 женщин (28%) незначительно снизился уровень ХС ЛПВП в крови, что можно рассматривать как неблагоприятное воздействие на липидный обмен. Все больные с нарушениями липидного обмена имели также нарушение толерантности к глюкозе. Сохранение дислипидемии у больных контрольной группы следует рассматривать в качестве неблагоприятного фактора риска развития осложнений ИБС.

После применения эпиталамина у женщин 2-й (основной) группы наблюдалось достоверное снижение уровня ХС в плазме крови на 11,1%

Факторы риска развития ИБС у пациенток

Показатель	1-я контрольная группа, n=25		2-я основная группа, n=32	
	абс. число	%	абс. число	%
Возраст, лет	58,5±3,2		58,6±3,1	
Факторы риска				
возраст старше 65 лет	12	48	8	25
курение	7	28	9	28,1
отягощенный семейный анамнез	18	72	22	68,8
дислипидемия	23	92	31	96,8
центральное ожирение	4	16	5	15,6
окружность талии >88 см	7	28	6	18,8
нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа	8	32	13	40,6
Оценка риска по шкале SCORE				
низкий риск, <4%	10	40	17	53
умеренный риск, 4–5%	13	52	9	28
высокий риск, 5–8%	1	4	5	16
очень высокий риск, >8%	1	4	1	3
Индекс массы тела	32,1±2,6		33±2,2	
нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9)	–	–	–	–
избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9)	7	28	10	31,2
ожирение I степени (ИМТ 30,1–34,9)	14	56	14	43,8
ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9)	4	16	8	25
Стенокардия напряжения				
нет	2	8	1	3,1
I ФК	16	64	16	50
II ФК	7	28	15	46,8
Перенесенный инфаркт миокарда				
один	7	28	7	21,8
два	–	–	2	6,3
ХСН (НУНА)				
I ФК	8	32	6	18,8
II ФК	5	20	7	21,8
Дисциркуляторная энцефалопатия	13	52	12	37,5
ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка	13	52	18	56,3
из них:				
по R _{AVL} >11 мм	12	48	18	56,3
по признаку Соколова–Лайона (S _{V1} +R _{V6} >35 мм)	7	28	11	34,4
по Корнельскому вольтажному индексу (R _{AVL} +S _{V3} >20 мм)	5	20	10	31,3

($p<0,05$), уровня ХС ЛПНП — на 16,8% ($p<0,05$), уменьшение коэффициента атерогенности — на 34,5% ($p<0,05$) и повышение ХС ЛПВП на 25,4% ($p<0,05$), что свидетельствует об антиатерогенном эффекте препарата (табл. 3). У 16 больных (50%) коэффициент атерогенности достиг нормальных значений. Это позволяет рассматривать эпиталамин как препарат, обладающий липидкорректирующим действием.

Влияние эпиталамина на суточный профиль АД. Опыт многочисленных исследований показывает, что традиционное «офисное» измерение АД не всегда отражает истинное АД, не дает представления о суточном профиле АД, не позволяет полностью оценить эффективность антигипертензивной терапии. Анализ результатов СМАД показал, что АД, наблюдаемое в естественной для пациента обстановке, более тесно связано с

Таблица 3

Влияние метода терапии на динамику липидного обмена в крови женщин с ИБС в сочетании с АГ

Показатель	1-я контрольная группа, n=25		2-я основная группа, n=32	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	6,75±0,21	6,70±0,17	6,67±0,13	5,93±0,14*
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,92±0,19	1,91±0,22	1,95±0,17	1,53±0,15*
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ммоль/л	4,86±0,22	4,81±0,21	4,75±0,18	3,95±0,16*
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ммоль/л	1,04±0,11	1,02±0,14	1,02±0,08	1,28±0,06*
Коэффициент атерогенности (КА), ед.	5,80±0,63	5,78±0,42	5,61±0,41	3,67±0,34*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения

Таблица 4

Распределение больных по типам АГ (по результатам СМАД)

Заболевание	1-я группа, n=25		2-я группа, n=32	
	1 А, n=6	1 Б, n=19	2 А, n=9	2 Б, n=23
	средний возраст	пожилой возраст	средний возраст	пожилой возраст
Нормальное АД («офисная АГ»)	1	–	3	6
АГ I степени	3	3	1	–
АГ II степени	2	12	4	15
«Гипертензия белого халата»	–	2	–	1
Изолированная систолическая АГ	–	2	1	1

сердечно-сосудистым риском, чем данные измерений на амбулаторном приеме [21]. Более того, именно динамика суточного профиля АД лучше коррелирует с изменением прогноза на фоне антигипертензивного лечения. Критериями нормального суточного профиля АД по данным СМАД принято считать 130/80 мм рт. ст. для среднего АД за сутки, 135/85 мм рт. ст. — для среднего АД за день и 120/70 мм рт. ст. — для среднего АД за ночь [22]. В проведенном нами исследовании у 57 женщин АГ была диагностирована по данным измерений на амбулаторном приеме. При определении суточного профиля АД по данным СМАД показатели значительно различаются: не выявлено АГ у 4% больных с ИБС в 1-й группе и 28% больных во 2-й группе. Артериальная гипертензия I степени (АГ I) выявлена у 24% больных в 1-й группе и 3% больных во 2-й группе. Артериальная гипертензия II степени (АГ II) выявлена у 56% больных в 1-й группе и 59% больных во 2-й группе. «Гипертензия белого халата» выявлена у 8% больных в 1-й группе и 3% больных во 2-й группе. Изолированная систолическая артериальная гипертензия выявлена у 8% больных в 1-й группе и у 6% больных во 2-й группе (табл. 4).

Средние значения АД за сутки — основной показатель суточного профиля АД. Эти данные

более тесно, чем результаты традиционных измерений, связаны с поражением органов-мишеней и прогнозом при АГ [12, 26]. В работах последних лет убедительно показано, что САД больше, чем ДАД, определяет сердечно-сосудистый прогноз, особенно у пожилых пациентов [11, 24].

У больных 2-й группы после применения эпиталамина отмечено достоверное снижение среднесуточных (с $148,3 \pm 5,2$ до $132,7 \pm 2,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$), дневных (с $153,5 \pm 5,9$ до $139 \pm 3,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и ночных (с $138,6 \pm 7,3$ до $124,1 \pm 3,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$) показателей систолического АД. Была выявлена также тенденция к снижению среднесуточных (с $87,8 \pm 6,7$ до $79,8 \pm 3,8$ мм рт. ст.), дневных (с $90,2 \pm 6,1$ до $83,1 \pm 3,7$ мм рт. ст.) и ночных (с $81,6 \pm 7,4$ до $76,0 \pm 5,0$ мм рт. ст.) показателей диастолического АД (рис. 1). В группе женщин среднего возраста динамика средних значений в течение суток, дня и ночи была более существенной, чем у женщин пожилого возраста.

В 1-й группе у больных после лечения общепринятыми средствами отмечена также положительная динамика среднесуточных (с $145,4 \pm 6,2$ до $136,9 \pm 4,5$ мм рт. ст.), дневных (с $150,0 \pm 8,0$ до $141,1 \pm 5,0$ мм рт. ст.) и ночных (с $134,4 \pm 9,5$ до $131,7 \pm 6,4$ мм рт. ст.) показателей систолического АД, однако динамика данных показателей была недостоверна (рис. 2).

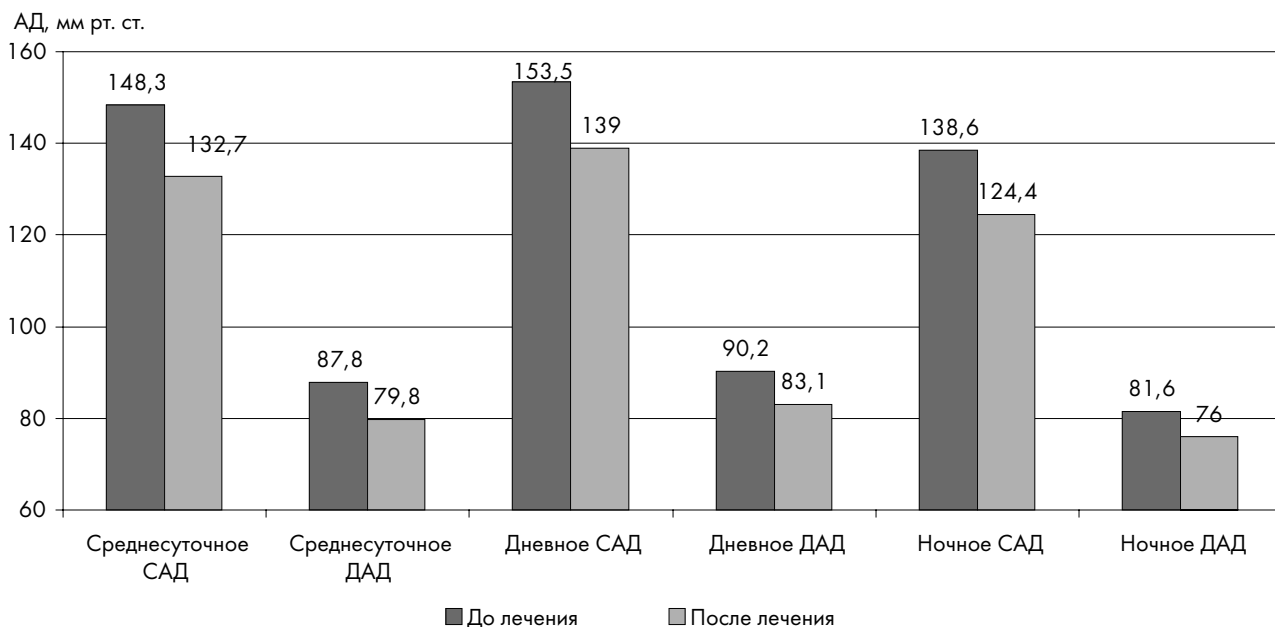


Рис. 1. Влияние эпиталамина на динамику показателей АД у пациенток с ИБС в сочетании с АГ (по результатам суточного мониторинга)

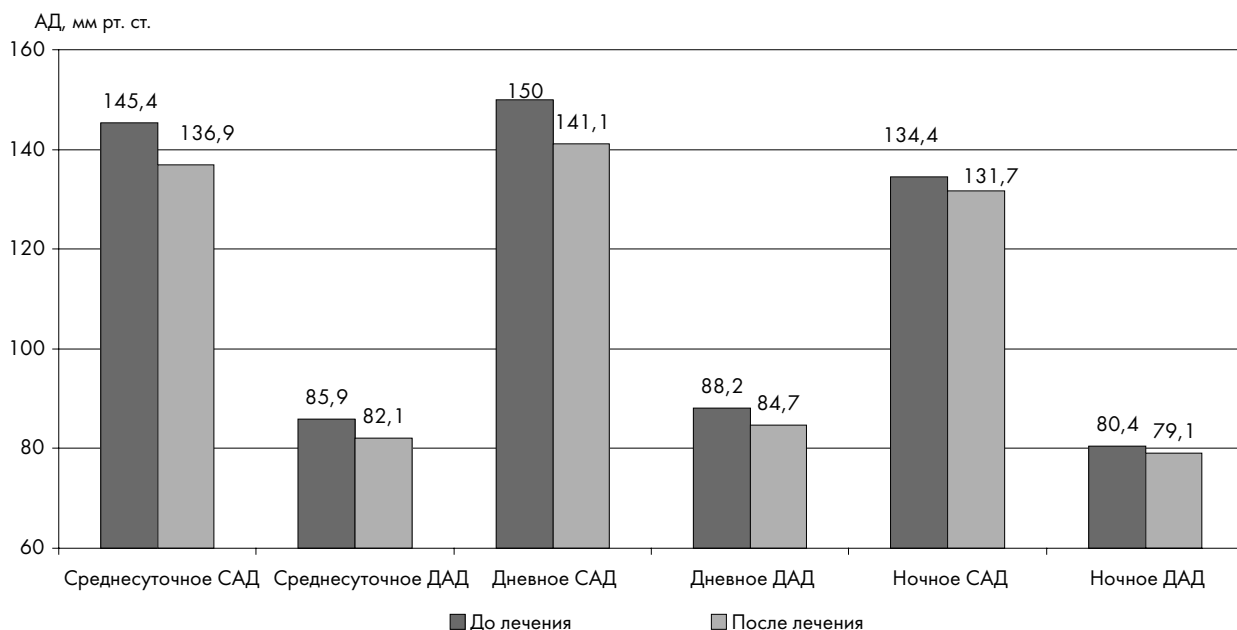


Рис. 2. Влияние общепринятой терапии на динамику показателей АД у пациенток с ИБС в сочетании с АГ (по результатам суточного мониторинга)

Не менее значима величина пульсового АД, отражающая состояние эластичности крупных артерий. Изменение пульсового давления является предиктором последующих кардио-и цереброваскулярных событий: с увеличением пульсового давления увеличивается их риск. Имеются данные об ассоциации высокого пульсового давления и риска летальных сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня систолического и диастолического АД. В качестве порога для среднего пульсового АД за сутки предложено считать 53 мм рт. ст. [25].

В нашем исследовании до лечения повышение порогового среднего пульсового АД за сутки выявлено у 18 больных (72%) 1-й группы и 22 больных (69%) 2-й группы, что является косвенным индикатором повышенной ригидности артериальных сосудов у данных больных. После лечения повышение среднего пульсового АД выше порогового значения выявлено у 14 больных (56%), получавших общепринятую терапию, и лишь у 8 больных (25%), принимающих эпиталамин. Достоверное

снижение суточного пульсового АД характеризует стабилизирующее влияние эпиталамина на функцию сосудов, выражавшуюся уменьшением динамической составляющей прессорного воздействия на органы-мишени.

На втором месте по значимости для прогноза ИБС стоит такой показатель суточного профиля АД, как степень ночного снижения АД: у пациентов с отсутствием физиологического снижения АД в ночные часы риск развития сердечно-сосудистых осложнений повышен [2, 13]. Одной из задач антигипертензивной терапии должна быть нормализация циркадного ритма АД [8]. Границы оптимальной степени ночного снижения АД определены в пределах 10–20%, что соответствует типу больных «Dipper».

По степени ночного снижения АД в нашем исследовании были выявлены следующие типы: тип «Dipper» (степень ночного снижения АД 10–20%) выявлен у 14 больных (56%) 1-й группы и 19 больных (59%) 2-й группы; тип «Non-dipper» (степень ночного снижения АД <10%) выявлен у 10 больных (40%) 1-й группы и 9 больных (28%) 2-й группы, тип «Over-dipper» (степень ночного снижения АД >20%) выявлен у 1 больной (4%) 1-й группы и 4 больных (13%) 2-й группы. Таким образом, нарушение циркадного ритма АД выявлено у 44% больных 1-й группы и 41% больных 2-й группы.

Несмотря на положительное влияние общепринятой терапии на средние показатели АД, у боль-

ных 1-й группы не произошло физиологического ночного снижения АД (рис. 3). Более того, по степени снижения АД у 7 больных (28%) 1-й группы тип «Dipper» изменился на тип «Non-dipper», что свидетельствует о нарушении нормального циркадного профиля АД.

После лечения эпиталамином двухфазный ритм суточного профиля АД был восстановлен у 26 больных (81%), количество больных с недостаточной и избыточной степенью ночного снижения АД уменьшилось на 22%.

Роль вариабельности АД (STD АД) как предиктора сердечно-сосудистого риска окончательно не установлена. Есть много данных о том, что рост вариабельности АД ассоциирован с большей выраженностью поражения органов-мишеней АГ и более тяжелым сердечно-сосудистым прогнозом [11]. Между тем, вариабельность АД положительно коррелирует с такими известными независимыми факторами риска, как средний уровень АД, избыточное снижение АД ночью, возраст пациентов, наличие сахарного диабета. При поправке на перечисленные факторы риска в некоторых исследованиях самостоятельное значение вариабельности АД за день и за ночь для сердечно-сосудистого прогноза подтверждается. В качестве временных норм вариабельности АД в течение дня предложены значения вариабельности для систолического и диастолического АД, равные 15/14 мм рт. ст. в течение дня и 15/12 мм рт. ст. в течение ночи. Высокие пороговые значения вариабельности

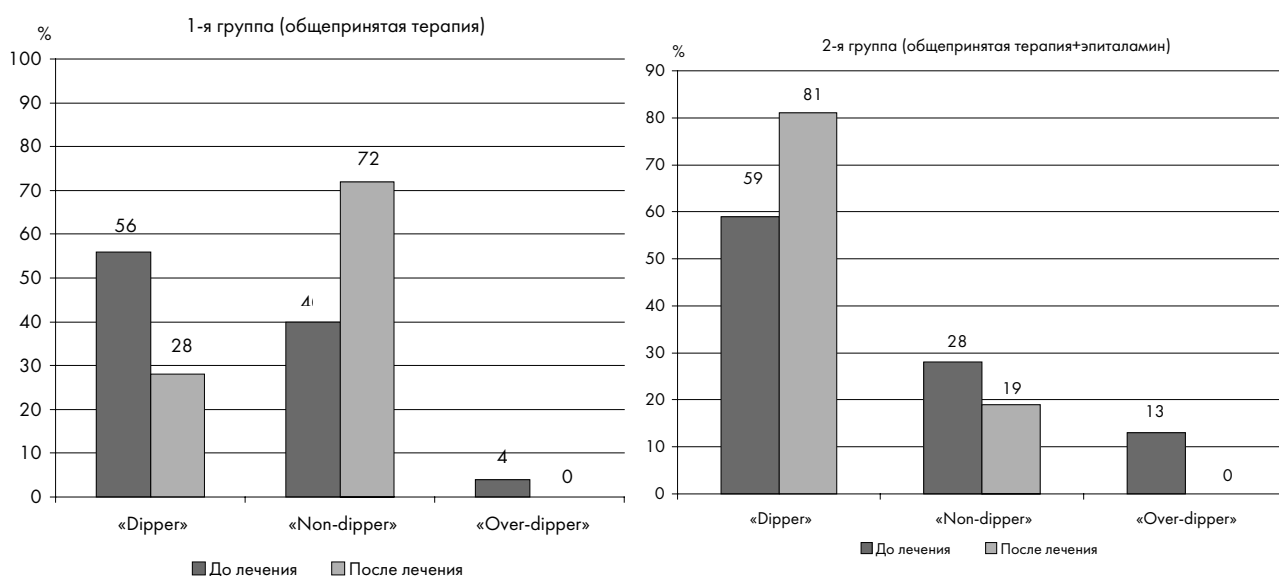


Рис. 3. Влияние метода терапии на динамику степени ночного снижения АД у больных с ИБС в сочетании с АГ (по результатам суточного мониторинга)

Тип «Dipper» — степень ночного снижения АД 10–20%, тип «Non-dipper» — степень ночного снижения АД <10%, тип «Over-dipper» — степень ночного снижения АД >20%.

АД помогают выделить пациентов с наибольшим риском сердечно-сосудистых осложнений. Вариабельность АД рассчитывается отдельно для дневного и ночного САД и ДАД. Существующие антигипертензивные средства, по-видимому, не способны уменьшить вариабельность АД [6, 18], более того, некоторые препараты могут производить обратный эффект [17]. Представляет интерес оценка вариабельности АД у женщин с ИБС и АГ при применении эпиталамина на фоне общепринятой терапии. До лечения у пациенток обеих групп была выявлена повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время. Добавление эпиталамина к общепринятому лечению позволило уменьшить вариабельность в дневное время САД (с $20,0 \pm 2,4$ до $15,1 \pm 0,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и ДАД (с $14,2 \pm 1,3$ до $12,1 \pm 1,2$ мм рт. ст.) и в ночное время, соответственно, для САД (с $16,5 \pm 1,0$ до $12,3 \pm 0,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и ДАД (с $13,0 \pm 1,2$ до $11,1 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Прогностически снижение вариабельности АД уменьшает нагрузку на органы-мишени и уменьшает степень сердечно-сосудистых осложнений. В группе больных, получавших только общепринятую терапию, достоверных различий вариабельности АД после лечения не выявлено (табл. 5).

Показатели «нагрузки давлением» дают количественную оценку выраженности и устойчивости воздействия АГ на органы-мишени. В основу положен принцип учета давления, превышающего условный «безопасный» порог. Пороговым значением в период бодрствования принято считать АД 140/90 мм рт. ст., а во время ночного сна — 120/80 мм рт. ст. Таким образом, «нагрузка давлением» определяется величиной среднесуточного АД, а также вариабельностью АД за этот же промежуток времени. Существуют два подхода к исследованию нагрузки давлением, которые реализуются в виде показателей

«индекс времени» и «индекс площади». Индекс времени отражает в процентах время, в течение которого АД выходит за пределы вышеуказанных порогов. Общими недостатками индекса времени являются зависимость от величины интервалов между измерениями и насыщаемость. Последнее означает, что при 100% превышении пороговых значений величина индекса времени уже не зависит от уровня АД. Индекс времени должен составлять не более 25% за сутки для САД и ДАД [3]. Индекс площади компенсирует недостатки индекса времени за счет того, что учитывает не только время, но и выраженность превышения порогов. В нашем исследовании высокие значения индекса времени в обеих группах до и после лечения свидетельствуют о стабилизации АГ.

При применении эпиталамина индекс времени САД снизился в дневное время с $69,8 \pm 5,2$ до $46,3 \pm 8,3\%$ ($p < 0,05$), а в ночное время — с $57,9 \pm 6,0$ до $35,2 \pm 7,9\%$ ($p < 0,05$). Индекс времени ДАД у больных этой группы снизился днем и ночью с $54,8 \pm 7,4$ до $32,1 \pm 8,1\%$ ($p < 0,05$) и с $48,3 \pm 7,9$ до $28,2 \pm 7,2\%$ ($p < 0,05$), соответственно. В группе больных, получавших общепринятую терапию, также была отмечена тенденция к уменьшению САД и ДАД, однако изменение показателей было достоверным только для ночного снижения САД. Аналогичные изменения были отмечены по показателю «индекс площади»: у пациентов, получавших эпиталамин, индекс площади достоверно уменьшился для САД как в ночное, так и в дневное время, а у пациенток контрольной группы наблюдалась тенденция к уменьшению этих показателей.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об уменьшении длительности повышения АД в течение суток под действием эпиталамина, что является важным фактором в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 6).

Таблица 5

Влияние метода терапии на динамику вариабельности АД у женщин с ИБС в сочетании с АГ (по результатам СМАД)

Вариабельность АД (STD), мм рт. ст.	1-я группа, n=25		2-я группа, n=32	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
День				
STD САД	18,1±2,7	17,2±2,6	20,0±2,4	15,1±0,9*
STD ДАД	13,6±2,2	12,9±2,1	14,2±1,3	12,1±1,2
Ночь				
STD САД	14,7±1,9	13,8±1,9	16,5±1,0	12,3±0,6*
STD ДАД	10,9±2,2	11,7±2,0	13,0±1,2	11,1±0,9

Здесь и в табл. 6, 7: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения

Влияние метода терапии на динамику индекса времени и индекса площади у женщин с ИБС в сочетании с АГ (по результатам СМАД)

Показатель	1-я группа, n=25		2-я группа, n=32	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Индекс времени, %				
САД (день)	64,5±8,6	52,0±7,8	69,8±5,2	46,3±8,3*
ДАД (день)	51,6±9,1	41,4±8,2	54,8±7,4	32,1±8,1*
САД (ночь)	58,4±7,2	40,7±7,7*	57,9±6,0	35,2±7,9*
ДАД (ночь)	45,2±8,3	32,5±7,0	48,3±7,9	28,2±7,2*
Индекс площади, %				
САД (день)	17,0±3,9	13,3±3,3	17,2±4,6	12,1±3,3*
ДАД (день)	8,9±3,7	8,1±2,6	9,1±5,7	7,0±3,7
САД (ночь)	16,6±2,2	13,8±1,9	21,3±7,3	12,6±5,4*
ДАД (ночь)	7,9±2,5	7,5±2,1	8,6±6,6	7,2±4,5

Величина и скорость утреннего подъема артериального давления относятся к дополнительным параметрам оценки СМАД. Высокую скорость утреннего подъема АД рассматривают как независимый фактор сердечно-сосудистого риска. Имеются убедительные свидетельства того, что в утренние часы существенно (примерно на 70%) повышена частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий [4, 15]. Следовательно, скорость и величина утреннего повышения АД, наряду с другими факторами (рост содержания катехоламинов, повышение коагуляционного потенциала крови, учащение ритма сердечных сокращений), могут выступать в качестве индуктора сердечно-сосудистых катастроф — инфаркта миокарда, аритмии, инсульта. Любопытно, что пиковый рост АД в ранние утренние часы (07:00–09:00) наблюдается не только у больных АГ, но и у пациентов с нормальным средним АД в течение суток. Таким образом, нормирование утренней динамики АД затруднено. Медикаменты, способные уменьшать степень и скорость повышения АД в утренние часы, могут иметь предпочтительное значение при лечении определенной части больных АГ. В норме величина утреннего подъема АД не должна повышаться более чем на 56,5 мм рт. ст., при этом скорость утреннего подъема АД не должна быть выше 10 мм/ч [4]. В нашем исследовании величина утреннего подъема АД у пациенток обеих групп не превышала нормативные показатели, а скорость утреннего подъема САД и ДАД в обеих группах больных была достоверно выше нормативных значений, что является неблагоприятным фактором сердечно-сосудистого риска. Применение эпиталамина у женщин с ИБС в сочетании с АГ привело

к уменьшению величины утреннего подъема САД на 37,2% (с 49,9±4,2 до 31,3±3,3 мм рт. ст.) и достоверному снижению скорости утреннего подъема САД на 39,1% (с 22,5±3,8 до 13,7±2,0 мм рт. ст./ч). Прогностически это уменьшает для больных риск развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы. У больных 1-й группы, получавших общепринятое лечение, снижение величины утреннего подъема (с 48,7±5,1 до 39,4±4,9 мм рт. ст.) и скорости утреннего подъема САД (20,5±3,9 до 16,5±3,6 мм рт. ст./ч) было недостоверным (табл. 7).

При оценке эффективности лечения по данным СМАД достоверными считаются снижение САД не менее, чем 13 мм рт. ст., и ДАД не менее, чем 8 мм рт. ст. При применении эпиталамина достоверное среднесуточное снижение систолического АД выявлено у 78% больных, диастолического АД — у 56% больных, а в группе больных, получавших только общепринятую терапию, достоверное среднесуточное снижение САД и ДАД выявлено у 8 и 12% больных, соответственно.

В результате изменения липидного спектра крови и уменьшения АД после лечения уменьшился риск развития фатальных осложнений при расчете 10-летнего прогноза по шкале SCORE. После применения эпиталамина у 26 больных (81%) уменьшилась степень риска развития фатальных осложнений, а после общепринятой терапии — лишь у 17 больных (68%).

Важно отметить, что при применении эпиталамина у больных с ИБС в сочетании с АГ уменьшилось количество ангинозных болей, что позволило снизить дозу принимаемых нитратов пролонгированного действия.

Влияние метода терапии на динамику величины и скорости утреннего подъема артериального давления у женщин с ИБС в сочетании с АГ (по результатам СМАД)

Показатель	1-я группа, n=25		2-я группа, n=32	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Величина утреннего подъема				
САД	48,7±5,1	39,4±9,7	49,9±4,2	31,3±3,3*
ДАД	23,5±2,4	19,2±2,3	25,4±2,5	18,4±2,1*
Скорость утреннего подъема				
САД	20,5±3,9	16,5±3,6	22,5±3,8	13,7±2,0*
ДАД	14,3±3,3	11,7±3,0	16,7±3,4	10,9±2,7

Выводы

Классические методы консервативной общепринятой терапии у женщин с ИБС в сочетании с АГ не всегда приносят ожидаемый эффект и улучшают качество жизни. Среди новых подходов к терапии данной категории больных представляет интерес корригирующее воздействие пептидного препарата эпифиза — эпиталамина на хроноструктуру параметров центральной гемодинамики, синхронизацию биологических ритмов и улучшение прогноза заболевания.

Известно, что артериальная гипертензия у женщин с ИБС является неблагоприятным фактором и увеличивает тяжесть течения заболевания и риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Как показали результаты нашего исследования, диагностическое заключение «артериальная гипертензия», основанное на итогах традиционного измерения АД на амбулаторном приеме, у 17,5% пациенток не совпадает с результатами СМАД. У большинства обследуемых по поводу АГ больных АД при измерении врачом на амбулаторном приеме выше, чем при СМАД. СМАД более точно, чем традиционное измерение АД, определяет тип и вид артериальной гипертензии, суточный профиль АД.

Сравнительный анализ динамики показателей липидного обмена у пациенток обеих групп свидетельствует о том, что эпиталамин обладает липидкорригирующим действием. При применении эпиталамина у пациенток основной группы уровень общего ХС в плазме крови достоверно снизился на 11,1%, ХС ЛПНП — на 16,8%, ТГ — на 21,5%, а уровень ХС ЛПВП повысился на 25,4%, что привело к снижению коэффициента атерогенности на 4,3%. Достоверного гиполипидемического эффекта у пациенток, получавших общепринятое лечение без применения статинов, не выявлено.

В результате проведенного исследования установлено, что добавление эпиталамина к общепринятому лечению больных с ИБС и АГ достоверно снижает среднесуточное систолическое и диастолическое АД (на 10,6 и 9,2%, соответственно), дневное САД и ДАД (на 9,5 и 7,9%, соответственно), ночное САД и ДАД (на 10,3 и 6,9%, соответственно) и среднесуточное пульсовое АД (Δ АД 7,7 мм рт. ст.), что уменьшает динамическую составляющую прессорного воздействия на органы-мишени и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Об этом же свидетельствует уменьшение индексов нагрузки («индекса времени» и «индекса площади») при применении эпиталамина.

Одним из важных достоинств эпиталамина является восстановление нормального двухфазного ритма суточного профиля АД: суточный профиль типа «dipрег» восстановлен у 81% пациенток основной группы.

При применении эпиталамина выявлено также снижение в дневное время вариабельности САД на 24,5% и ДАД на 14,7%, а в ночное время — САД на 25,4% и ДАД на 14,6%.

Известно, что лекарственные средства, способные снизить величину и скорость утреннего подъема АД, являются препаратами выбора при лечении больных с ИБС в сочетании с АГ, так как прогностически это уменьшает риск развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы. При применении эпиталамина величина утреннего подъема АД снизилась на 37,2%, а скорость утреннего подъема АД — на 39,1%. При применении эпиталамина у 78% больных достигнуто снижение САД, у 56% — ДАД.

После применения эпиталамина у 26 больных (81%) уменьшилась умеренная, высокая и очень высокая степень 10-летнего прогноза фатальных осложнений по шкале SCORE, а после общепринятой терапии уменьшение степени риска произошло лишь у 17 больных (68%).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что применение эпиталамина у женщин среднего и пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ уменьшает риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений за счет достоверного снижения АД и улучшения липидного спектра крови.

Литература

1. Заславская Р. М., Шакирова А. Н., Лилица Г. В., Щербань Э. А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: Медпрактика, 2005.
2. Зелвеян П. А., Ощепкова Е. В., Буниатян М. С. и др. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формой гипертонической болезни // Тер. арх. 2001. Т. 73. № 2. С. 33–38.
3. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма // Кардиология. 1999. Т. 39. № 6. С. 23–26.
4. Кобалава Ж. Д., Терещенко С. Н., Калинин А. Л. Суточное мониторирование артериального давления: Методические аспекты и клиническое значение. М.: Изд-во РУДН, 1997.
5. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатилов В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.
6. Ощепкова Е. В., Толпыгина С. Н., Епифанова О. Н. и др. Эффективность 8-недельной монотерапии лозартаном и его комбинации с гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2001. Т. 41. № 6. С. 18–24.
7. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Тер. арх. 1999. № 10. С. 61–65.
8. Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors // J. Hypertens. Suppl. 1994. Vol. 12. № 5. P. S13–S21.
9. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials // J.A.M.A. 1995. Vol. 273. P. 1450–1456.
10. Girotti L., Lado M., Ianjyky O. et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease // J. Pineal. Res. 2000, oct. Vol. 29(3). P. 138–142.
11. Imai Y., Hozawa A., Ohkubo T. et al. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population — the Ohasama study // Blood Press. Monit. 2001. Vol. 6. № 6. P. 335–339.
12. Khattar R. S., Senior R., Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study // Circulation. 1998. Vol. 98. № 18. P. 1892–1897.
13. Mallion J. M., Baguet J. P., Siche J. P. et al. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring // J. Hypertens. 1999. Vol. 17. № 5. P. 585–595.
14. Masoudi F. A., Havranek E. P., Smith G. et al. Gender age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function in the community // Amer. Heart J. 2003. № 145. P. 742–748.
15. Muller J. E. Circadian variation of cardiovascular events // Amer. J. Hypertens. 1999. Vol. 12. № 2, pt 2. P. 35S–42S.
16. Packer M., Connor C. M., Ghau J. K. et al. Effect of amiodipine on mobility and mortality in severe chronic heart failure // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1107–1114.
17. Parati G., Ravogli A., Frattola A. et al. Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment // J. Hypertens. Suppl. 1994. Vol. 12. № 5. P. S35–S40.
18. Pickering T. G. Blood pressure variability and ambulatory monitoring // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1993. Vol. 2. № 3. P. 380–385.
19. Ridker P. M., Cook N. R., Lee I.-M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1293–1304.
20. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure. Results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBISJ) // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 375–380.
21. Staessen J. A., Asmar R., De Buyzere M. et al. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome // Blood Press. Monit. 2001. Vol. 6. № 6. P. 355–370.
22. Staessen J. A., Beilin L., Parati G. et al. Task force IV: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring // Blood Press. Monit. 1999. Vol. 4. № 6. P. 319–331.
23. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // New Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. P. 1429–1435.
24. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (the JNC-7 report) // J.A.M.A. 2003. Vol. 289. № 19. P. 2560–2572.
25. Verdecchia P. Reference values for ambulatory blood pressure and self-measured blood pressure based on prospective outcome data // Blood Press. Monit. 2001. Vol. 6. № 6. P. 323–327.
26. Verdecchia P., Clement D., Fagard R. et al. Blood Pressure Monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality // Blood Press. Monit. 1999. Vol. 4. № 6. P. 303–317.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 132–142

G. A. Merkurieva, G. A. Ryzhak

EFFECT OF PINEAL GLAND PEPTIDE MEDICATION ON THE DIURNAL PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY WOMEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: galina@gerontology.ru

The article presents the data of the clinical study aimed at the search for effective means of treatment and prophylaxis of complications for female ischemic heart disease patients of senior age groups. Analysis of the study results shows that the administration of Epithalamin pineal gland peptide medication to middle-aged and elderly women with ischemic heart disease and arterial hypertension improves lipid metabolism and reduces the diurnal arterial pressure level, thus decreasing the risk of fatal cardiovascular complications.

Key words: pineal gland peptide, middle-aged and elderly women, a high risk of cardiovascular complications

*P. Weber¹, H. Meluzínová¹, H. Kubešová¹, V. Polcarová¹, B. Kocourková², A. Striová²,
E. Fenclová², J. Slívová², D. Hejlová², M. Písarčíková², T. Tomečková²*

INSULIN TREATMENT IN DIABETICS 75+ YEARS: EXPERIENCES AND RESULTS IN OUTPATIENT CARE

¹ Department of Internal Medicine, Geriatrics and Practical Medicine, University Hospital, Brno, Czech Republic;

² Diabetologic outpatient department, Brno, Czech Republic; e-mail: p.weber@fnbrno.cz

Diabetes mellitus (DM) has a crucial impact on personal and social health. In the very old age it significantly affects also the social status of the individual. In the elderly 75+ y. DM occurs often in the domain of multi-morbidity and can conduce to incurrence and development of serious disability, which can significantly influence further therapeutic procedures. The study was aimed at analyzing the situation connected with the DM development, duration, insulin therapy period and overall approach in persons 75+ y. at 8 diabetologic outpatient clinics of the Brno city. In the study we included 337 older diabetics 75+ y. who were long-term observed in the above mentioned diabetologic outpatient clinics. There were 129 men and 208 women of the average age $79,3 \pm 4,9$ y. (range 75–97 y.) out of this number. DM in patients of our set was detected in the age of $59,9 \pm 12,9$ y. Its duration in the time of this study was $18,8 \pm 12,9$ y. and the insulin therapy duration was $8,0 \pm 7,3$ y. Good mobility was present in 303 persons (89,7%); 73 diabetics suffered from serious cognitive impairment — almost as to beginning dementia (22%). 159 seniors altogether had urinary incontinence, i.e. 47%. Within the study we analyzed such questions as: who applies insulin in the elderly; with whom he or she lives (24% of them are totally alone); how many times per day insulin is applied; which kind of insulin is used and whether there are hypoglycemias. We also took into consideration, if the senior owns a portable glucometer and who helps him or her with self-monitoring. Permanent insulin therapy represents in old age the kind of treatment which is very demanding for the old diabetic as well as for the nursing staff and the patient's close environment. A geriatric patient faces a long-term threat of decompensation of his/her functional status and therefore he/she requires specific modification of the specialist's approach when deciding on the regimen and therapeutic measures.

Key words: *diabetes mellitus, insulin therapy, mental and social status, self-sufficiency, complications, comorbidities, geriatric giants, advanced age, treatment*

Introduction

Diabetes mellitus is a typical disease of old age and in very old age it many times accompanies «geriatric giants» [14, 16]. It has a crucial impact on personal and social health [8, 9]. In the very old age it significantly affects also the social status of the individual [25]. In the elderly of 75+ y. DM occurs often in the domain of multi-morbidity and can conduce to incurrence and

development of serious disability, which can significantly influence further therapeutic procedures [2, 3].

It affects 15 to 20% of elderly population, another 20% of which suffer from impaired glucose tolerance. DM 2 is in advanced age a prevailing type of diabetes (up to 95% of all the diabetics in the age of 70+) [8].

The presented study was aimed at analysing 4 cardinal domains:

DM characteristic: type, duration, emergence of DM, duration of insulin-therapy and number of insulin application a day, used oral anti-diabetic drugs (OAD) in DM2, occurrence of acute and chronic complications of DM and compensation of DM.

Presence of essential comorbidities: obesity, coronary heart disease (CHD), heart infarct, stroke, dyslipidemia.

Geriatric syndromes: immobility, falls, dementia, urinary incontinence.

Questions from *social sphere and care* for the old diabetics with insulin-therapy.

Patients and method

Set of patients — during 1 year study we included 337 older diabetics 75+ y. who were long-term observed and insulin-treated in the 8 diabetologic outpatient clinics of the Brno city. A total number of patients, who were long-term observed in these clinics because of diabetes, was 12,650 (all age groups). 15,8% of this subgroup were people 75+ years old; 2,121 of them were insulin treated.

Their average age was $79,3 \pm 4,9$ y. (range 75–97 y.). There were 129 men ($79,1 \pm 5,0$ y.) and 208 women ($79,7 \pm 4,7$ y.) out of this number. From the total number of insulin treated patients, there were 85+ y. («oldest old»): 16 men (12,4%) and 28 woman (13,4%), it is together 44 people (13,0%).

In our patient set according to the DM type, there were 19 DM1 patients and 29 persons were «Late

Autoimmune Diabetes of Adults» (LADA) — the emergence after 35 y. which was for a couple of years well compensated by OAD. The majority of them, 289 persons, were of DM2 type (86%).

120 diabetics (35,6%) had normal weight (Body mass index, BMI); 70 persons (20,7%) suffered from overweight (BMI 25–30); obesity of Ist grade (BMI 30–35) occurred 70 times (20%) and IInd grade (BMI 35–40) only 13 times (3,8%), i.e. obesity altogether in 24%. 16 diabetics had BMI <20 (4,7%) as with malnutrition.

Basic comorbidities were assessed as CHD and its complications, hypertension, dyslipidemia, obesity, presence of late diabetic micro and macro vascular complications. All the patients underwent complete intern examination: X-ray of lungs, ECG, basic biochemical and haematological analyses and additional examinations (ophthalmologic, renal function, neurological etc.) according to individual indication were performed.

Results

Table 1 divides the patient set into 3 categories of DM emergence, DM duration and insulin therapy usage according to DM type in years.

The duration of insulin-therapy at DM1 is almost four times longer as compared to DM2 and more than three times at LADA than DM2. Similarly also the duration DM1 altogether is higher in comparison with the two other affections.

Table 1

Time characteristic DM1, LADA, and DM2 according to emergence DM, duration of DM and insulin therapy

Indication	Time characteristic		
	DM1	LADA	DM2
Emergence DM, y.	48,8±11	59,9±12,9	59,8±12,7
Duration DM, y.	24,5±11,4	18,1±14,9	19±15,8
Insulin therapy, y.	27,2±8,9	8±7,3	7,1±5,3
Σ Persons	19	29	289

Table 2 shows the set according to following questions: 1) Who applies insulin? 2) Number of applications per day. 56% of our diabetics carry out the insulin application themselves. The most frequent regimen of the insulin application is twice a day (45%); then 3 or more times a day in 23% of the patients and once a day in 11%.

Figure 1 shows kinds of insulin used for DM therapy. These amounts also include the combination of two kinds of insulin applied more times a day in 125 patients (37%). Shortacting insulin analogues (aspart, lispro) are used in 16%; shortacting regular insulin — 20%; premixed insulin — 45%; NPH insulin or longacting insulin analogues (glargin, detemir) — 19%.

Figure 2 depicts the combination of the usage of oral anti-diabetic drugs and insulin by DM2. It was used together 106 times (31,5%). The main SU drugs were gliclazid, glimepirid, gliquidone. In the group miscellaneous there were represented such drugs as α-glucosidase-blockers, selective PPAR-γ-receptor-agonists and glinides.

Table 3 depicts hypo- and hyperglycemias according to the type of DM. Sporadic hypoglycaemia is understood once a month and repeated more times a month. Hypoglycaemia according to a biochemical concept (gl. <3,3 mmol/l) is caused by insulin or OAD therapy. Status was tightly connected with clinical complex of signs of neuroglycopenic syndrome.

Hyperglycaemia in the concept of this study is considered a situation usually requiring hospitalization and precedes comas and precomas. Intensive therapy is inevitable for improvement of the metabolic status. Ketoacidotic coma was present 9 times in the past; hyperosmolar non-ketoacidotic coma 40 times and lactacidotic coma once as a symptom of terminal circulatory failure.

Chronic micro vascular diabetic complications as retino-, nephro- and neuropathy are present in 58%; 41% and 70%. Macro vascular complications as CHD in 54% (clinically manifest); stroke, TIA in 28% and diabetic foot in 18% with amputations in 0,4%.

Table 2

Insulin characteristic according to the person applying insulin and the day doses

Type of diabetes	Insulin characteristic						
	Who applies insulin?			Number of applications per day			
	Him/herself	Family	Institutional	Once	Twice	Three times	Four times and more
DM1	14	4	1	2	3	5	9
LADA	17	10	2	2	13	5	9
DM2	159	106	24	34	135	61	59
Σ	190	120	27	38	151	71	77

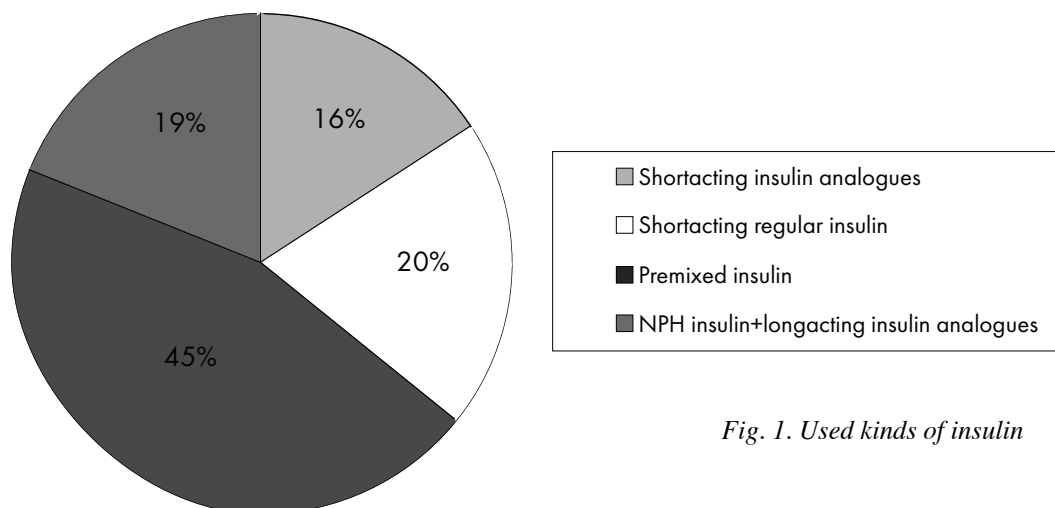


Fig. 1. Used kinds of insulin

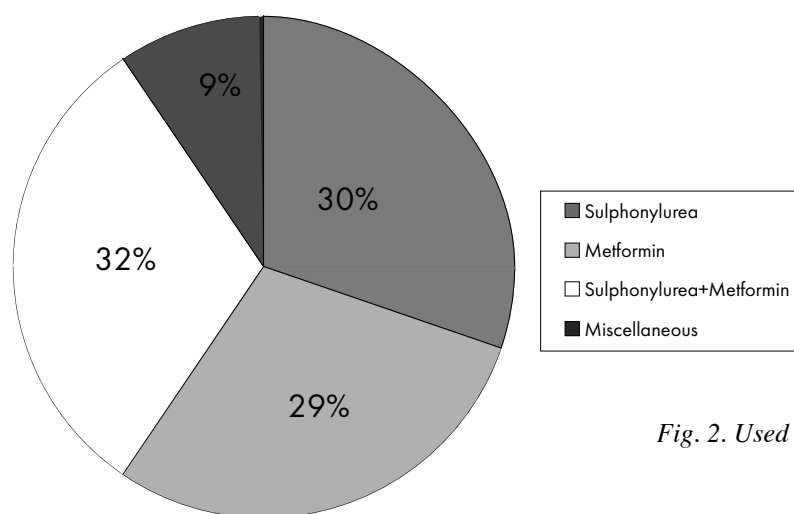


Fig. 2. Used kinds of OAD with insulin

Table 3

Acute complications of DM according to type DM

Frequency	Type of diabetes					
	Hypoglycaemias			Hyperglycaemias		
	DM1	LADA	DM2	DM1	LADA	DM2
No event	5	15	157	12	9	245
Sporadically	8	12	119	3	13	32
Repeatedly	6	2	13	4	7	12

Table 4

Compensation of DM according to HbA_{1c}

Type of diabetes	Compensation DM		
	Good	Satisfactory	Poor
DM1	5	6	8
LADA	10	16	3
DM2	65	170	56
Σ	80 (24 %)	192 (56 %)	67(20 %)

Table 4 shows the grade of compensation of DM according to the results of HbA_{1c} (good ≤6,5%; satisfactory 6,5–7,5%; poor ≥7,5%).

226 patients (67%) do *self monitoring* of blood sugar with their own glucometer. Nearly 2/3 do it themselves; in 20% it is done by someone else from the family and in 14% blood sugar examinations are done in nursing homes and so on. The *doctor's monitoring* takes place minimum once during 1 month in 10 cases (3%); once in 2 months 115 times (34%); once in 3 months 183 times (54%) and once in more than 4 months in 40 cases (12%).

Geriatric syndromes are represented as follows:

Immobility: confined to bed — 16 times; trolley — 22 times; mild assistance — 111 times (1/3) and fully independent — 168 times (50%).

Falls: repeated falls (yearly) in 53 cases (16%); 1 fall yearly 103 times (31%) and no falls 181 times (53%).

Dementia (obvious cognitive impairment) is present in 69 cases (1/5).

Urinary incontinence (UI): permanent severe UI in 57 cases (17%); mild intermittent UI in 152 cases (45%) an fully continent 127 persons (38%).

Self-sufficiency: Question: «With whom is the senior living?» — alone 66 times (20%); with a spouse 136 persons (40%); with children 75 times (22%); another person 10 times (3%) and in the institutional care 30 times (9%).

Discussion

A geriatric patient generally faces a long-term threat of decompensation of his/her functional status and therefore requires specific modification of the specialist approach when deciding on regimen and therapeutic measures [13]. This is equally true also in diabetes treatment approaches [20]. Coming out of the geriatrician's evaluation it is possible to obtain wider view completing clinical findings for the care requirements during hospitalization and in the long-time period.

Self-sufficiency is fundamentally significant for old people in relation to their skills and abilities to conduct an independent life [5, 26]. Grade of DM compensation in the elderly and also intensity of therapy will depend on the clinical status and CGA of the patient (somatic, psychical and social status, incl. biological age) [23]. There were 50% fully independent people in our set and another $\frac{1}{3}$ needed minimum help in activities of their daily live. An important integral component for that is satisfactory mental status [15]. In our setting, there were $\frac{4}{5}$ diabetics without essential mental disorder. No falls in case history were in 53% of them. Fully urinary continent were 38%. Regarding usual multimorbidity and wide polypharmacy in old diabetics it is inevitable to *approach strictly individually* to the therapeutic targets [27] in the elderly diabetics (75+ y.) with the insulin-therapy [22]. With long duration of the disease it is permanently more difficult to retain postulated optimal levels (also blood sugar).

Our experiences fully correspond to Korytkowski [10] that the accuracy and convenience of pen devices for insulin injection have improved quality of life in patients with insulin-treated DM. Hypoglycemia in old age elevates stroke risk and myocardial infarction significantly [27]. Glargin is as effective as NPH insulin in achieving glycaemic control in patients with type DM2 [12] and glycaemic variability is less, particularly at night [11]. Hershon's [6] experiences with glargin administration once a day are also positive in DM1. Our findings of the prevalence of macro vascular complications are fully in agreement with literature (diabetic foot in 15–20% and amputation in 0,5–1%)

[8]. Hypertension in DM2 is present in 40–80% of cases. We found it 285 times (85%) and dyslipidemia 137 times (41%) — both as components of Reaven's metabolic syndrome in DM2.

Old diabetics are often multi-morbid, nearly $\frac{1}{5}$ of them suffer from geriatric syndromes [2, 20]. Representation of essential comorbidities (macro vascular complications) varies between 40 and 80% (see above). DM is successfully treatable nearly in 80% older diabetics (see table 3). Our therapeutic options in diabetics 75+ y. are significantly limited with presented comorbidities and late diabetic complications, geriatric giants, mental and social disorders. Good compliance and attitude to therapeutic proceedings (doing self-monitoring with own glucometer; insulin self-application in intensified regimen 3 or more times a day) is realisable nearly in $\frac{2}{3}$ of all old diabetics [18]. In 106 cases (31,5%) we used the combination of OAD and insulin with satisfactory results similarly as other authors [1, 19, 21, 24]. Janka [7] depicts combination OAD and once a day glargin as more effective than premixed insulin twice a day in restoring glycaemic control and with less hypoglycaemias. In 16% of our insulin-treated patients' set we used in regimen basal-bolus therapy shortacting analogues (aspart, lispro). Similar results are reported also by other authors in older patients with DM2 [4, 17].

Presented analysis of our results and experiences with insulin-therapy in old diabetics enables us to summarize:

In early old age (60–75 y.) and in otherwise unaffected diabetics (>75 y.) — comparable to younger persons are suitable levels: fasting gl.<7 mmol/l; HbA1C<6,5%.

In the old and frail multi-morbid patients with severe functional decline: fasting gl.<9 mmol/l; HbA1C<8,5%.

References

1. Bastyr E. J., Johnson M. E., Trautmann M. E. et al. Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure // Clin. Ther. 1999. Vol. 21. P. 1703–1714.
2. Beers Mark H., Thomas V. Jones (eds.). *The Merck Manual of Geriatrics*. 7th ed. NY: Merck & Co, 2006.
3. Cassel Ch. et al. *Geriatric medicine: an evidence-based approach*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 2003.
4. Chlup R., Zapletalová J., Seckar P. et al. Benefits of complementary therapy with insulin aspart versus human regular insulin in persons with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Technol. Ther. 2007. Vol. 9. P. 223–231.
5. Hegyi L., Krajčík Š. *Geriatría pre praktického lekára*. Bratislava, HERBA, 2004.
6. Hershon K. S., Blevins T. C. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes // Endocrinol. Pract. 2004. Vol. 10. P. 10–17.

7. Janka H. U., Plewe G., Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2007. Vol. 55. P. 182–188.
8. Kahn C. D., King G. L., Moses A. C. et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. NY: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
9. Kasper D. L., Fauci A. S., Longo D. L. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005.
10. Korytkowski M., Bell D., Jacobsen C., Suwannasari R. FlexPen Study Team: A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25. P. 2836–2848.
11. Kudva Y. C., Basu A., Jenkins G. D. et al. Glycemic variation and hypoglycemia in patients with well-controlled type 1 diabetes on a multiple daily insulin injection program with use of glargine and ultralente as basal insulin // *Endocrinol. Pract.* 2007. Vol. 13. P. 244–250.
12. Massi Benedetti M., Humburg E., Dressler A., Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes // *Horm. Metab. Res.* 2003. Vol. 35. P. 189–196.
13. Mooradian A. D., McLaughlin S., Boyer C. C. et al. *Diabetes Care for Older Adults* // *Diabetes Spectrum*. 1999. Vol. 12. P. 70–77.
14. Nikolaus T. (Hrsg.). *Klinische Geriatrie*. Berlin: Springer, 2000.
15. Ott A., Stolk R. P., van Harskamp F. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study // *Neurology*. 1999. Vol. 53. P. 1937–1942.
16. Pathy M. S. J. (ed.). *Principle and Practice of Geriatric Medicine*. NY: John Wiley, 1998.
17. Ральová K., Tamer S. C., Clauson P., Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index // *Clin. Drug Investig.* 2007. Vol. 27. P. 279–285.
18. Schiel R., Ulbrich S., Miller U. A. Quality of diabetes care, diabetes knowledge and risk of severe hypoglycaemia one and four years after participation in a 5-day structured treatment and teaching programme for intensified insulin therapy // *Diabetes Metab.* 1998. Vol. 24. P. 509–514.
19. Schreiber S. A., Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients // *Diabetes Obes Metab.* 2007. Vol. 9. P. 31–38.
20. Sinclair A. J., Finucane P. (eds.). *Diabetes in Old Age*. 2nd ed. NY: John Wiley & Sons, 2001.
21. Standl E., Maxeiner S., Raptis S. HOE901/4009 Study Group: Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility // *Horm. metab. Res.* 2006. Vol. 38. P. 172–177.
22. Stolk R. P., Breteler M. M., Ott A. et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 792–795.
23. Tallis R., Fillit H. (eds.). *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. London: Churchill Livingstone, 2003.
24. Tamemoto H., Ikoma A., Saitoh T. et al. Comparison of once-daily glargine plus sulfonylurea with twice-daily 70/30 aspart premix in insulin-naive Japanese patients with diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* 2007. Vol. 9. P. 246–253.
25. Tierney L. M., Jr., McPhee S. J., Papadakis M. A. *Current Medical Diagnosis Treatment*. 45th ed. New York–Chicago–San-Francisco: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006.
26. Topinková E. *Geriatric pro praxi*. Praha: Galén, 2005.
27. Tragl K. H. *Handbuch der internistischen Geriatrie*. Berlin: Springer, 1999.

Успехи геронтол. 2007. Т. 21. № 1. С. 143–147

П. Вебер¹, Х. Мелузинова¹, Х. Кубесова¹, В. Полкарова¹, Б. Кокуркова², А. Стриова², Е. Фенклова², Й. Сливова², Д. Хейлова², М. Писарчикова², Т. Томечкова²

ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ СТАРШЕ 75 ЛЕТ. ОПЫТ И РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ Отделение внутренних болезней, гериатрии и практической медицины, Больница Университета г. Брно, Чехия; ² Диабетическая поликлиника г. Брно, Чехия; e-mail: p.weber@fnbrno.cz

Диабет оказывает серьезное влияние на здоровье и социальное благополучие человека. В старших возрастных группах он также заметно меняет социальный статус личности. У пожилых людей старше 75 лет диабет часто появляется в комплексе с другими заболеваниями и может способствовать развитию тяжелой инвалидности, что значительно затрудняет дальнейшую терапию. Целью исследования был анализ ситуации, связанной с развитием диабета, длительностью, периодом лечения инсулином и общего подхода к лечению людей возраста 75 лет и старше в 8 диабетических поликлиниках г. Брно. В исследование были включены 337 диабетиков указанного возраста, которые длительно наблюдались в этих поликлиниках. Среди них были 129 мужчин и 208 женщин, средний возраст которых составил 79,3±4,9 года (диапазон от 75 до 97 лет). Диабет у пациентов этой группы был обнаружен в возрасте 59,9±12,9 года, стаж заболевания к времени исследования был 18,8±12,9 года, а продолжительность лечения инсулином 8,0±7,3 года. Хорошую подвижность сохраняли 303 человека (89,7 %); 73 диабетика (22 %) страдали серьезными когнитивными нарушениями — на грани деменции; 159 пациентов (47 %) имели недержание мочи. Изучали ответы на следующие вопросы: кто дает пожилым инсулин; с кем он/она проживает (24 % из них абсолютно одиноки); сколько раз в день применяется инсулин; какой вид инсулина используется и есть ли гипогликемия. Также учитывали, имеется ли у пациента портативный глюкометр и кто помогает ему/ей пользоваться им. Постоянная инсулинотерапия в пожилом возрасте — это вид лечения, чрезвычайно важный для пожилых диабетиков, а также для медицинского персонала и близких людей пациента. Пожилому пациенту угрожает долговременная декомпенсация функционального статуса, следовательно, при выборе режима и методов терапии необходим индивидуальный подход.

Ключевые слова: диабет, лечение инсулином, ментальный и социальный статус, самообслуживание, осложнения, коморбидность, гериатрия, пожилой возраст, лечение

Г. И. Нечаева, Е. А. Темникова, Л. Д. Солодникова

К ВОПРОСУ О МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЕ В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Омская государственная медицинская академия, ГУЗ Омской области «Госпиталь для ветеранов войн»,
644099 Омск, ул. Гагарина, 26/28; e-mail: ogw@omskmail.ru

В Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности второго пересмотра впервые введен раздел «Медико-социальная работа». Особо важна социальная помощь для лиц старческого возраста и долгожителей. Целесообразно изучение того, насколько сотрудники социальной службы готовы к участию в комплексном ведении таких больных. Проведен опрос 274 работников комплексных центров социального обслуживания населения на дому. У респондентов различных профессиональных групп выявлен низкий уровень информированности по вопросам ведения лиц старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и отсутствие у большинства опрошенных готовности к участию в совместных с учреждениями здравоохранения медико-социальных программах.

Ключевые слова: *больные старческого возраста, хроническая сердечная недостаточность, социальные работники, социальные медицинские сестры, руководители социальной службы*

Внедрение новых высокоэффективных медикаментозных средств и схем лечения, как это ни парадоксально на первый взгляд, заставило медиков в большей степени обратить внимание на личность пациента, так как если больной не стал активным участником процесса лечения и реабилитации, все достижения современной медицины могут остаться нереализованными на практике [2, 4]. В медицинской деятельности появился показатель «качество жизни», отражающий совокупность не только физического, но и психологического, социального, духовного благополучия [3]. Впервые в Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) второго пересмотра, принятые в конце 2006 г., введен раздел «Медико-социальная работа», отражающий возможные формы участия специалиста социальной работы и социального работника в комплексном ведении больного с ХСН [1]. Особенно актуальны из-за определенных биологических особенностей и ассоциированных состояний (снижение зрения, слуха,

способности к передвижению; интеллектуально-мнестические нарушения) вопросы социальной помощи лицам старческого возраста и долгожителям. В рамках существующей на сегодня государственной системы такую работу проводят социальные работники, социальные медсестры и руководители подразделений в комплексных центрах социального обслуживания населения на дому. С учетом роли, отведенной социальной службе в процессе комплексного ведения больного с ХСН по Национальным рекомендациям, целесообразно изучение того, насколько ее сотрудники различных профессиональных групп готовы к участию в предлагаемых программах.

Цель исследования — определить уровень подготовки социальных служащих для участия в комплексном ведении лиц старшей возрастной группы с ХСН и выявить связь выбранных вариантов ответов с профессиональной группой.

Материалы и методы

Проведен опрос методом анкетирования 274 сотрудников городского (41,2%) и сельских (58,8%) комплексных центров социального обслуживания по вопросам ХСН у лиц старшей возрастной группы (основные признаки, организация лечения, общие вопросы терапии, проблемы взаимодействия социальной и медицинской служб). С учетом выполняемых обязанностей все респонденты распределены на три группы: социальные работники (136 человек, 49,6%), социальные медицинские сестры (57 человек, 20,8%), руководящие работники (81 человек, 29,6%). Для статистического анализа использованы методы описательной статистики и расчет критерия соответствия χ^2 . Цифровые данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Так как уровень и профиль образования мог быть одним из факторов, определяющих информированность респондентов, учтены данные по

профессиональной подготовке. Достаточно высокий образовательный уровень оказался не только у руководителей, но и у большинства социальных работников — 77,2% со специальным средним и высшим образованием. Более 40% руководителей имели медицинское образование, причем 8,6% — высшее (рис. 1).

На вопросы общего характера большее количество верных ответов имелось в группе руководителей. Среди них была меньше доля тех, кто считал ХСН прямым следствием возрастных изменений ($43,24 \pm 8,24\%$ при $76,47 \pm 3,64\%$ у соцработников и $77,78 \pm 5,66\%$ у медсестер, достоверная связь выбранного варианта ответа с профессиональной группой, $p \leq 0,001$). Если оценивать ответы о симптомах ХСН в группах респондентов по количеству правильно названных симптомов, то более информированными надо назвать снова руководителей (отмечены четыре из шести симптомов в большем количестве анкет), в то время как больший процент медицинских сестер отметил такие «яркие» признаки ХСН, как одышка и отеки. В целом же, обращала на себя внимание не только максимально высокая частота упоминания признака, не относящегося к проявлениям ХСН (боль в груди), но и достаточно низкая доля в ответах таких типичных симптомов, как быстрая утомляемость, кашель, отеки, ортопноэ. Связь выбранного варианта ответа с профессиональной группой до-

стоверна для большинства названных симптомов (рис. 2). Бóльшее количество правильных ответов на вопросы по организации лечения больных старческого возраста с ХСН было в группе социальных медицинских сестер: $86,0 \pm 4,60\%$ медсестер, $84,0 \pm 4,08\%$ руководителей и лишь $58,1 \pm 4,23\%$ соцработников отметили, что основным должен быть амбулаторный этап терапии (связь варианта ответа с профессиональной группой статистически достоверна — $p \leq 0,001$); $51,0 \pm 6,62\%$ медсестер, $67,9 \pm 5,19\%$ руководителей и $43,4 \pm 4,25\%$ соцработников считали, что стационарное лечение должно осуществляться только по медицинским показаниям ($p \leq 0,001$); $89,5 \pm 4,06\%$ медсестер, $74,1 \pm 4,87\%$ руководителей и $72,8 \pm 3,82\%$ соцработников указали, что поддерживающая терапия должна проводиться постоянно ($p \leq 0,05$); $79,0 \pm 5,40\%$ медсестер, $64,1 \pm 7,68\%$ руководителей и $62,5 \pm 4,15\%$ соцработников выделили пероральные, а не инъекционные препараты, как основные для терапии ХСН (статистически недостоверно, НД). Среди тех, кто отметил невозможность обследования больного на дому как повод к госпитализации ($7,0 \pm 3,38\%$ медсестер, $16,1 \pm 4,08\%$ руководителей, и $16,9 \pm 3,21\%$ соцработников) и необходимость «профилактического» стационарного лечения ($14,0 \pm 4,60\%$ медсестер, $9,9 \pm 3,31\%$ руководителей и $5,9 \pm 2,02\%$ соцработников), достоверного влияния профессиональ-

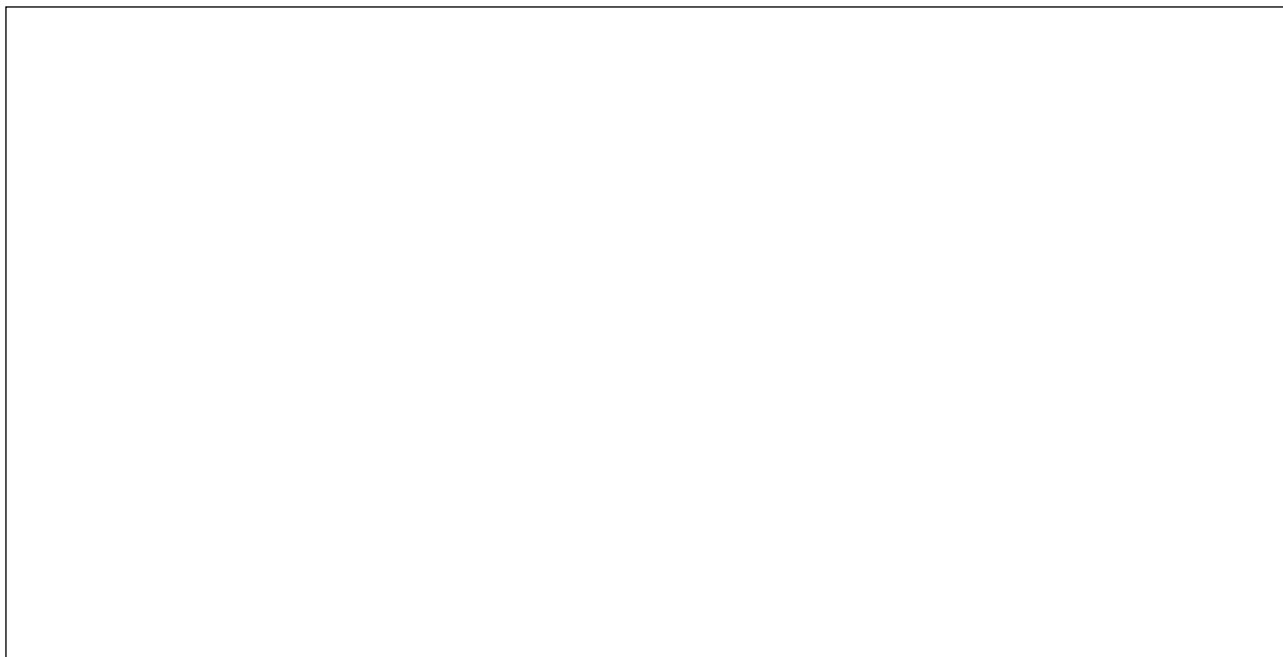


Рис. 1. Данные об образовании респондентов:

I — социальные работники; II — руководители; III — все респонденты, включая социальных медицинских сестер; IV — высшее образование; V — высшее медицинское образование; VI — среднее специальное образование; VII — среднее специальное медицинское образование; VIII — без специального образования

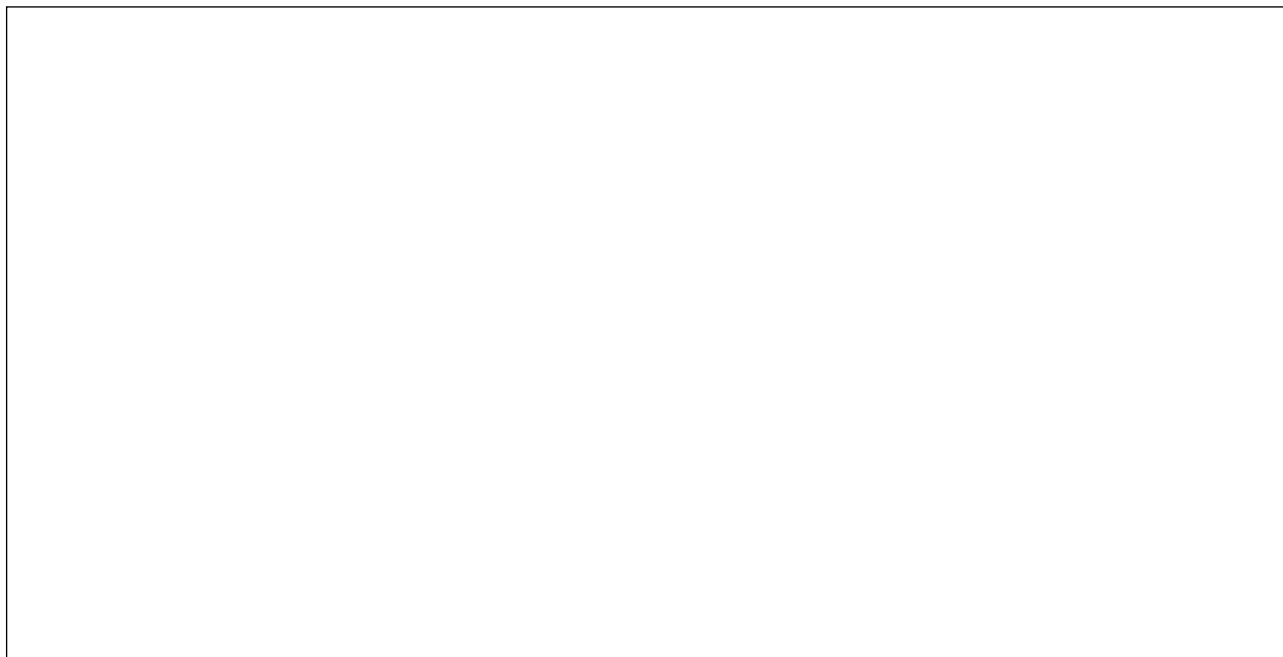


Рис. 2. Количество респондентов, отметивших признаки, как симптомы ХСН:

1 — социальные работники; 2 — социальные медицинские сестры; 3 — руководители; 4 — все респонденты; I — одышка ($p \leq 0,01$); II — быстрая утомляемость ($p \leq 0,01$); III — кашель (НД); IV — отеки ($p \leq 0,001$); V — ортопноэ ($p \leq 0,001$); VI — сердцебиение (НД); VII — боль в груди ($p \leq 0,001$)

ной группы не выявлено. Сочетание регулярного врачебного амбулаторного наблюдения с активным участием больного и его окружения, в том числе и социальных работников, как форму оптимального контроля за состоянием больного ХСН старческого возраста выбрала небольшая доля респондентов, причем самый низкий процент оказался среди руководителей — $14,8 \pm 3,95\%$, у медсестер — $38,6 \pm 6,45\%$ и у соцработников — $28,7 \pm 3,88\%$; достоверна связь варианта ответа с профгруппой, $p \leq 0,01$.

Достоверна зависимость ($p \leq 0,001$) между профессиональной группой и вариантом ответа на вопросы о немедикаментозном лечении. Большой процент верных рекомендаций был в группе руководителей (правильные ответы по диете у $56,14 \pm 6,57\%$ медсестер, $61,73 \pm 5,40\%$ руководителей и $31,62 \pm 3,99\%$ соцработников, по режиму — у $59,65 \pm 6,50\%$ медсестер, $71,60 \pm 5,01\%$ руководителей и $29,41 \pm 3,91\%$ соцработников). Среди медикаментов, которые были названы респондентами как используемые для лечения ХСН, имелись лекарственные препараты только из пяти рекомендованных для этого фармакологических групп. Больше правильных ответов было у социальных медсестер (хотя выписка у врача рецептов и снабжение лекарственными препаратами обязательность, в первую очередь, социальных работников), однако они же чаще упоминали и ряд препаратов,

не имеющих отношения к лечению ХСН (рис. 3, связь с профессиональной группой статистически достоверна).

Ответы на вопросы об участии социальных работников в медико-социальной помощи лицам старческого возраста с ХСН по смыслу можно было объединить в следующие: нет ответа ($11,76 \pm 2,76\%$ соцработников, $10,53 \pm 4,06\%$ медсестер, $14,81 \pm 3,95\%$ руководителей, $12,41 \pm 1,99\%$ все респонденты); участие в контроле за состоянием пациента (соответственно, $14,71 \pm 3,04\%$, $14,04 \pm 4,60\%$, $22,22 \pm 4,62\%$, $16,79 \pm 2,26\%$); добросовестное и доброе отношение к опекаемым (соответственно, $4,41 \pm 1,76\%$, $5,26 \pm 2,96\%$, $11,11 \pm 3,49\%$, $6,57 \pm 1,50\%$); помощь в получении и приеме лекарственных препаратов (соответственно, $11,76 \pm 2,76\%$, $8,77 \pm 3,75\%$, $18,52 \pm 4,32\%$, $13,14 \pm 2,04\%$); помощь при неотложных состояниях (соответственно, $31,62 \pm 3,99\%$, $47,37 \pm 6,61\%$, $40,74 \pm 5,46\%$, $37,59 \pm 2,93\%$); дополнительный вызов врача (соответственно, $63,24 \pm 4,13\%$, $68,42 \pm 6,16\%$, $46,91 \pm 5,54\%$, $59,49 \pm 2,97\%$). Достоверная связь между количеством опрошенных и их профессиональной группой получена только для ответа «дополнительный вызов врача» ($p \leq 0,05$), причем среди предложивших этот вариант большую долю составили те, кто непосредственно работает с пациентами. Ответы респондентов на вопрос о проблеме взаимодействия с

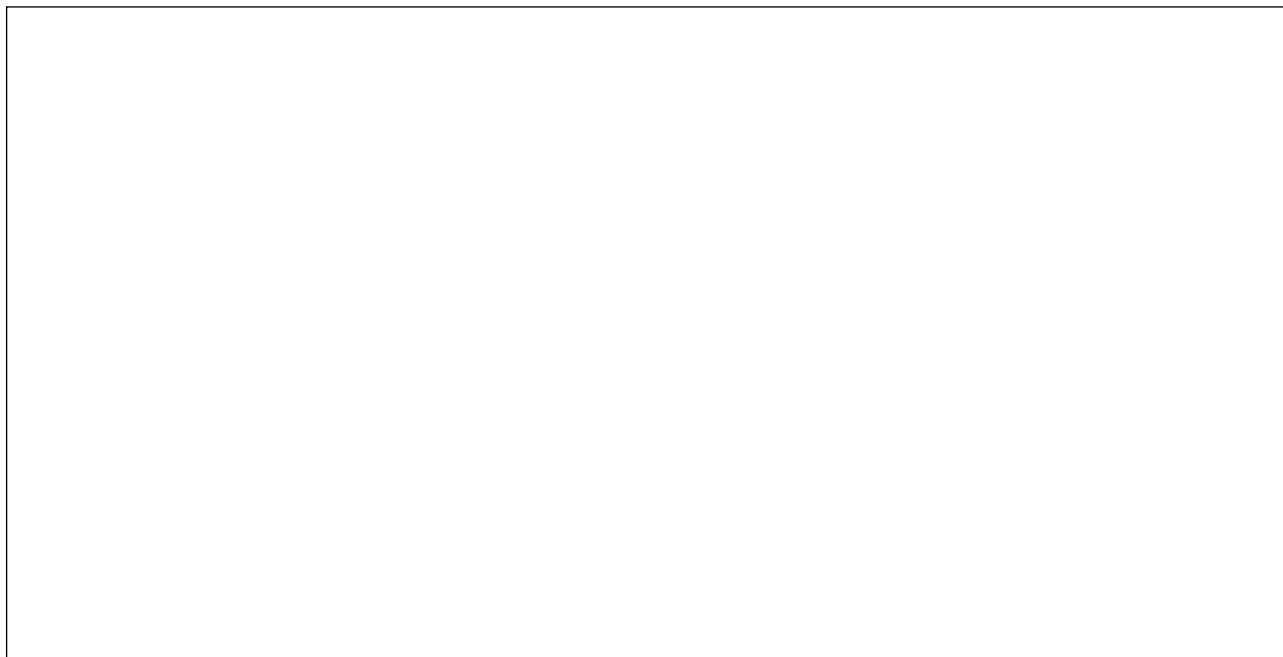


Рис. 3. Группы препаратов, названных респондентами при ответе на вопрос о лекарственных средствах для лечения ХСН:

1 — социальные работники; 2 — социальные медицинские сестры; 3 — руководители; 4 — все респонденты; I — нет ответа (НД); II — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ($p \leq 0,01$); III — диуретики ($p \leq 0,001$); IV — β -адреноблокаторы ($p \leq 0,05$); V — антагонисты альдостерона (НД); VI — сердечные гликозиды ($p \leq 0,001$); VII — нитраты ($p \leq 0,01$); VIII — седативные (НД); IX — антагонисты кальция ($p \leq 0,01$); X — препараты метаболического действия (НД); XI — препараты других групп ($p \leq 0,001$)

медицинской службой можно было выразить вариантами: нет ответа ($52,21 \pm 4,28\%$ соцработников, $19,30 \pm 5,23\%$ медсестер, $23,46 \pm 4,71\%$ руководителей, $36,86 \pm 2,91\%$ все респонденты, достоверная связь с профессиональной группой, $p \leq 0,001$); более доброжелательное отношение медиков к соцслужащим (соответственно, $9,56 \pm 2,52\%$, $12,28 \pm 4,35\%$, $13,58 \pm 3,81\%$, $11,31 \pm 1,91\%$, НД); необходимость понимания обязанностей и возможностей друг друга (соответственно, $17,65 \pm 3,27\%$, $56,14 \pm 6,57\%$, $33,33 \pm 5,24\%$, $30,29 \pm 2,78\%$, $p \leq 0,001$); внеочередное обслуживание соцработников (соответственно, $6,62 \pm 2,13\%$, $10,53 \pm 4,06\%$, $27,16 \pm 4,94\%$, $13,50 \pm 2,06\%$, $p \leq 0,001$); улучшение организации работы медучреждений (соответственно, $12,50 \pm 2,84\%$, $15,79 \pm 4,83\%$, $35,80 \pm 5,33\%$, $20,07 \pm 2,42\%$, $p \leq 0,001$); более доброе и доброжелательное отношение медработников к больным (соответственно, $12,50 \pm 2,84\%$, $15,79 \pm 4,83\%$, $35,80 \pm 5,33\%$, $20,07 \pm 2,42\%$, НД).

Выводы

Данные опроса свидетельствуют о том, что уровень знаний сотрудников комплексных центров социального обслуживания населения на дому по

проблеме ХСН у лиц старческого возраста не соответствует задаче их активного осознанного участия в комплексном ведении больного с ХСН. Более четкие представления по общим вопросам ХСН (связь с возрастными изменениями, симптоматика, вопросы диеты и режима больных) имеются у руководителей, тогда как обязательное медицинское образование и возможность его совершенствования в условиях постдипломного обучения имеется только у социальных медицинских сестер. В то же время, медсестры дали более точные ответы по вопросам организации амбулаторного лечения и показаниям к госпитализации, назвали большее количество медикаментозных средств (в том числе и не относящихся к препаратам для лечения ХСН). Социальные работники, хотя и работают непосредственно с больными, в том числе обеспечивая их медикаментами (получение рецептов и готовых лекарственных форм), плохо информированы по вопросам немедикаментозного лечения и не ориентируются даже поверхностно в медикаментозной терапии больных с ХСН.

К сожалению, роль работников социальной службы в ведении пациентов с ХСН на сегодня не осознается в полной мере ни одной группой сотрудников социальных центров. Причем меньшее

количество тех, кто считает, что для эффективного контроля за состоянием больного ХСН старческого возраста необходимо не только регулярное врачебное наблюдение, но и активное участие больного и его окружения, в том числе и социальных работников, оказалось среди организаторов социальной службы. Обращает на себя внимание очень низкий процент во всех группах респондентов тех, кто представляет конкретные формы участия сотрудников социальных центров в комплексном ведении больных ХСН (контроль физического состояния пациента, помощь в регулярном своевременном получении и приеме лекарственных препаратов, своевременный вызов врача). Достаточно высокой оказалась доля тех, кто готов оказывать неотложную помощь, хотя большинство плохо ориентируется в симптомах ХСН и медикаментозных средствах. По вопросу о взаимодействии с учреждениями здравоохранения в целом получено очень мало ответов, при этом большее количество претензий было высказано руководителями. Они отметили, что существует необходимость более четкого понимания обязанностей и возможностей социальной и медицинской служб, улучшение организации работы медучреждений и более добросовестное отношение медработников к больным. Интересно, что среди этой же группы меньшее количество тех, кто связывает эффективность реабилитационных

медико-социальных программ для больных старческого возраста с ХСН с более активной ролью социальных работников.

Таким образом, осознание медицинской общественностью необходимости не только медицинской, но и социальной работы в комплексном ведении больного с ХСН на данном этапе не сопровождается аналогичным пониманием проблемы со стороны сотрудников социальной службы. Необходима совместная работа по созданию программ медико-социальной работы, в том числе и разработка вопросов терапевтического обучения сотрудников комплексных социальных центров обслуживания населения на дому по проблемам комплексного ведения больного с ХСН.

Литература

1. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердеч. недостаточность. 2007. Том 8. № 2. С. 1–35.
2. Михайлова Н. В., Калинина А. М., Олейников В. Г. и др. Школа здоровья для пациентов — важнейший фактор качества медицинской помощи // Проф. заболеваний и укрепление здоровья. 2004. № 2. С. 3–10.
3. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
4. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 5–10.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 148–152

G. I. Nechaeva, E. A. Temnikova, L. D. Solodnikova

ON MEDICAL AND SOCIAL WORK IN THE COMPLEX TREATMENT OF SENILE AGE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Omsk State Medical Academy, Omsk Regional Hospital for War Veterans, 26/28 ul. Gagarina, Omsk 644099, Russia; e-mail: ogvv@omskmail.ru

The section of medical-social work was entered for the first time into National Recommendations VNOK and OSSH on diagnostics and treatment of chronic heart failure, the second revision. The social help is especially important for persons of senile age and long-livers. It is expedient to study to what extent the employees of social service are ready to participate in the complex observation and treatment of these patients. Interrogation of 274 workers of the complex centers for in-home social service has been worked out. The level of knowledge on matters of conducting persons of senile age with chronic heart failure proved to be low. Majority respondents have not shown any readiness to join medical-social programs carried out by public health institutions.

Key words: *the senile age patients, chronic heart failure, social service personnel, social nurses, managers of social service*

Н. А. Прокопенко

РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев-114, ул. Вышгородская, 67; e-mail: naprok@bigmir.net

Исследовали влияние факторов внешней среды и психофизиологических характеристик на жизнеспособность человеческого организма. Установлена роль жизненных условий при их сочетанном действии и взаимодействии в формировании патологии в пожилом возрасте. Получена возрастная динамика показателей сердечно-сосудистой, нервно-мышечной и дыхательной систем. Показано, что динамика изменений показателя сердечно-сосудистой системы имеет выраженный колебательный характер как у мужчин, так и у женщин. Максимальный темп снижения деятельности сердечно-сосудистой системы у мужчин наблюдается в возрасте 50–59 лет, у женщин — в 60–69 лет. Выявлено, что у долгожителей регрессивные процессы ослабления деятельности основных систем жизнеобеспечения целого организма развиваются равномерно. Показано, что особенности эмоционального склада личности — важные факторы здоровья и долголетия. В связи с этим, уменьшение поведенческих и средовых факторов риска (особенно в критические возрастные периоды жизни человека) является основным элементом профилактической деятельности, направленной на предупреждение преждевременного старения.

Ключевые слова: *жизненные условия, эмоциональные особенности, темперамент, патология, возрастная динамика, продолжительность жизни, физиологическое старение*

Старение является закономерным результатом жизнедеятельности человеческого организма. Однако процесс старения может происходить с различной интенсивностью в зависимости от геронтогенности условий жизни и генетических факторов. Человека, как, впрочем, и любое живое существо, нельзя рассматривать отдельно без учета среды его обитания. Воздействие некомфортных условий среды может приводить к возникновению патологических отклонений в состоянии здоровья, вносить заметные штрихи в процесс перестройки организма в результате болезней, влиять на морфологические, физиологические и поведенческие реакции человека. Это обстоятельство, в свою очередь, может ускорить процесс физиологического старения организма. Многообразие факторов окружающей среды, с которыми приходится сталкиваться человеку на протяжении всей своей жизни, существенно

усложняет задачу установления роли отдельных факторов в старении организма. При этом нужно учитывать и чисто биологические особенности организма, характер наследственности, который отражает определенную степень сопротивляемости организма, его природную жизнестойкость. Несмотря на то, что ни один из факторов среды практически не действует изолированно (все они действуют в комплексе, наслаиваясь на факторы наследственные и социальные), эти факторы часто изучаются изолированно друг от друга или в виде несложных сочетаний [6, 7, 9].

Цель нашего исследования — определить степень влияния факторов внешней среды и психофизиологических характеристик на жизнеспособность человеческого организма.

Материалы и методы

На первом этапе исследования по специально разработанной анкете опрошено 1700 мужчин и женщин в возрасте 50–80 лет, посещавших поликлиническое отделение Института геронтологии. Программа опроса включала следующие разделы: социально-демографический (пол, возраст, уровень образования, социальная группа); производственно-трудовой (профессия, условия, режим и характер труда); социально-гигиенический (место жительства, жилищные условия, материальное положение, характер питания, двигательная и социально-культурная активность, вредные привычки: курение и употребление алкогольных напитков); медико-социальный (наличие хронических заболеваний, возраст выявления заболеваний, доступность и качество медицинской помощи); социально-психологический (важные жизненные ситуации: крупные семейно-бытовые конфликты, тяжелая болезнь и смерть близких, серьезные неприятности на работе и др.).

Широкое использование анамнестического метода позволило охарактеризовать производственно-трудовую деятельность, социально-гигиенические и социально-психологические факторы, состояние здоровья опрошенных лиц по шести периодам жизни: 0–14 лет, 15–29, 30–39, 40–49, 50–59 и 60–69 лет.

Обобщающие характеристики варьирующих признаков получены путем вычисления взвешенных средних. Суммарный индекс загрязнения природной среды в зоне проживания вычисляли с учетом степени урбанизации разных районов, профилизации промышленных предприятий, наличия автомагистралей. К наиболее неблагоприятным зонам проживания отнесены территории, которые находятся в непосредственной близости к промышленным объектам и автомагистралям [7, 10].

Уровень значимости жизненных потрясений оценивали по шкале стресс-факторов SRRS (Social Readjustment Rating Scale) [11, 12].

На втором этапе исследования проведен анализ анкетных данных участников лонгитудинального исследования по проблеме «Здоровье пожилых» (под эгидой ВОЗ), проведенного в Институте геронтологии в 1989 г., в которых имеются сведения об их смерти (220 чел.).

На третьем этапе исследования проведено психофизиологическое тестирование 150 человек в возрасте 20–100 лет. У обследуемых измеряли рост, массу тела, мышечную силу, жизненную емкость легких (ЖЕЛ), артериальное давление, частоту сердечных сокращений до и после нагрузки и рассчитывали показатель мышечной деятельности (ПМД), показатель сердечно-сосудистой деятельности (ПССД) [5]. У долгожителей (90 лет и старше) дополнительно определяли степень когнитивных нарушений по тесту MMSE (mini mental state examination) [8], степень подвижности и способность к самообслуживанию, преобладающий тип темперамента по методу А. Белова [1].

В качестве объективных показателей здоровья использованы следующие: количество заболеваний опрошенного и коэффициент риска (КР) смерти от заболеваний [2, 4].

Для обработки собранного материала использовали корреляционный, регрессионный и факторный анализ.

Результаты и обсуждение

Любое хроническое заболевание способствует преждевременному старению организма. В возрасте 40–49 лет начинается процесс накопления хронических заболеваний, приводящих к полиморбидности в пожилом возрасте [3]. На здоровье влияет множество факторов экзогенной и эндогенной природы: психосоциальных, наследственных, образа и условий жизни, условий труда, питания и т.д. Элиминировать влияние каждого из них представляет большую сложность. Для определения связи между степенью выраженности признака жизненных условий и хронической болезнью был использован корреляционный анализ. Однако он позволяет обнаружить только силу стохастической связи, приближающейся к линейной. Необходимо учитывать, что при многофакторности влияния средовых воздействий на организм и многофакторно-

сти ответных реакций коэффициенты корреляции могут носить ложный характер. Объясняется это действием на изучаемый признак других признаков, с которыми он коррелирован. Для того, чтобы выявить структуру взаимосвязей в наборе признаков, проверить гипотезы о взаимосвязях и взаимозависимости признаков, был использован факторный анализ. С его помощью для каждого класса болезней получена матрица нагрузок (корреляций) главных факторов на наблюдавшиеся признаки. Для оценки степени влияния каждого класса болезней на заболеваемость опрошенных использовали регрессионный анализ. С учетом данных, полученных на основании факторного и регрессионного анализа, рассчитывали вклад каждого жизненного условия (A_i) в формирование хронических заболеваний в пожилом возрасте по формуле

$$A_i = \sum_{j=1}^n a_j b_{ij} c_{ij} d_{ij} 100,$$

где a_j — вклад j -го заболевания в дисперсию общего числа заболеваний (по результатам регрессионного анализа), n — общее число заболеваний, b_{ij} — вклад главного фактора с i -м условием и j -м заболеванием в общую дисперсию признаков (по результатам факторного анализа), c_{ij} — коэффициент корреляции главного фактора с i -м условием при j -м заболевании (по результатам факторного анализа), d_{ij} — коэффициент корреляции главного

Таблица 1

Значение жизненных условий в развитии хронических болезней у опрошенных лиц разного пола, %

Показатель	Мужчины	Женщины
Возраст	14,6	13,9
Условия работы	7,7	3,5*
Режим работы	2,6	2,7
Характер работы	10,2	3,8*
Зона проживания	6,1	6,3
Жилищно-бытовые условия	2,8	8,7*
Характер питания	11,4	10,2
Вредные привычки	19,3	3,3*
Двигательная и социально-культурная активность	2,0	6,4*
Жизненные потрясения	2,1	6,3*
Материальное положение	2,0	9,8*
Доступность и качество медицинской помощи	2,0	3,9*
Прочие	17,2	21,2

Здесь и в табл. 3, 4: * $p < 0,05$ по сравнению с мужчинами

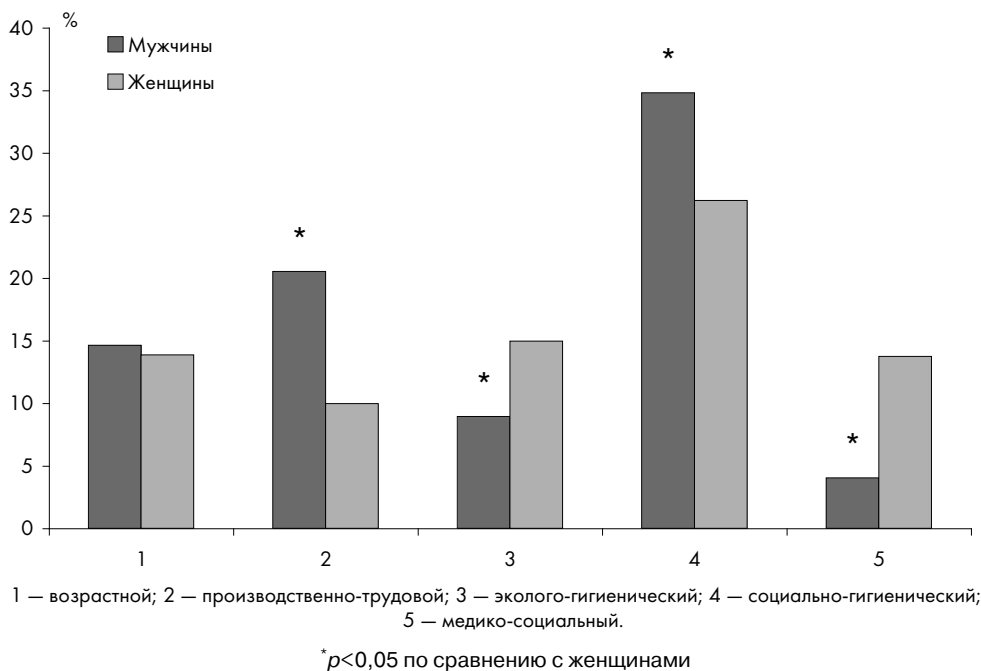


Рис. 1. Значение факторов в развитии хронических болезней у опрошенных

го фактора с j -м заболеванием при i -м условии (по результатам факторного анализа).

Таким образом, установлена роль отдельных признаков при условии их сочетанного действия и взаимодействия в формировании патологии опрошенных (табл. 1). Для минимизации описания признаки сгруппированы по типологии в следующие факторы: возрастной (возраст), производственно-трудовой (условия, режим и характер работы), эколого-гигиенический (зона проживания, жилищно-бытовые условия), социально-гигиенический (характер питания, вредные привычки, двигательная и социально-культурная активность, жизненные потрясения), медико-социальный (доступность и качество медицинской помощи, материальное положение). На рис. 1 представлено значение факторов в заболеваемости опрошенных лиц.

Таким образом, удалось выявить, что на заболеваемость опрошенных лиц значительное влияние оказал социально-гигиенический фактор. Причем, если по характеру питания между мужчинами и женщинами достоверных различий не наблюдается, то по вредным привычкам у мужчин вклад в общую патологию достоверно больше, чем у женщин. К факторам окружающей среды, существенно влияющим на здоровье мужчин, относятся также производственные условия и характер работы, на здоровье женщин — жилищно-бытовые условия и материальное положение. Значение возраста в патологии у мужчин и женщин практически одинаковое, то же относится и к зоне проживания.

Анализ анкетных данных участников лонгитудинального исследования с учетом возраста их смерти также показал существенное влияние социально-гигиенических факторов на продолжительность жизни (табл. 2). Кроме того, была выявлена достоверная корреляция возраста смерти и психофизиологической компоненты, которая выражает как врожденные особенности нервной системы, так и приобретенный в процессе жизни образ поведения человека. В частности, у мужчин возраст смерти отрицательно коррелирует с холерическим и меланхолическим типом темперамента, а такая черта характера, как легкое переживание неудач и неприятностей, положительно коррелирует с возрастом смерти как у мужчин, так и у женщин. Более 80% всех случаев смерти приходится на смертность от сердечно-сосудистой патологии (табл. 3). Смертность от рака занимает второе место в структуре смертности и среди мужчин достоверна выше, чем среди женщин. Ряд факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, недостаточная физическая активность, а также стресс, являются общими для сердечно-сосудистой патологии и рака. Средний возраст смерти мужчин составил $77,6 \pm 8,8$ года, женщин — $80,7 \pm 8,4$ года. Хотя достоверного различия между средним возрастом смерти у мужчин и женщин не наблюдается, но, как показало распределение умерших по возрастам, в 60–69 лет чаще умирают мужчины, чем женщины, в возрасте 80–89 лет, наоборот, женщины умирают чаще мужчин (рис. 2).

Таблица 2

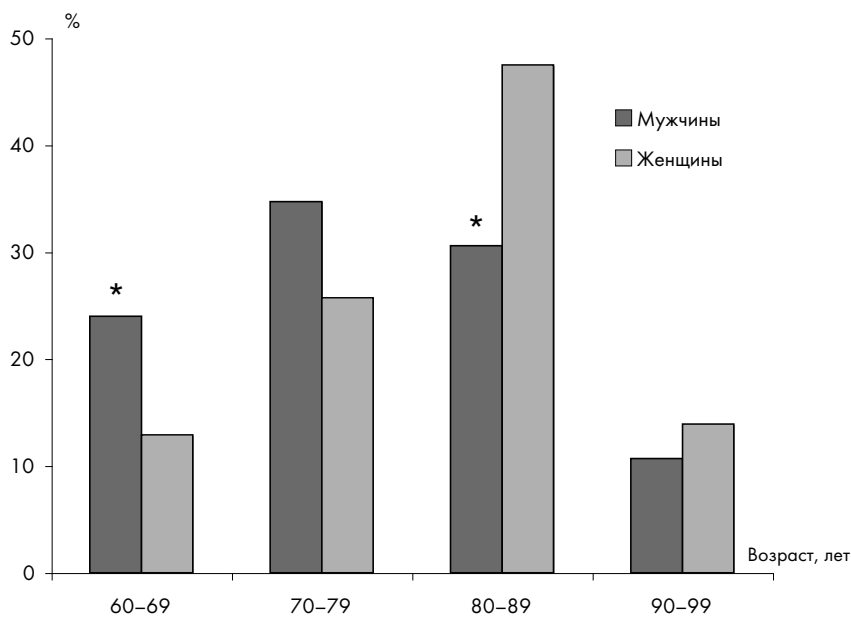
Корреляция возраста смерти участников лонгитудинального исследования с социально-гигиеническими и социально-психологическими показателями, $p < 0,05$

Показатель	Мужчины	Женщины
Курение	-0,28	-
Употребление спиртных напитков	-0,34	-
Индекс массы тела	-	-0,43
Характер работы в прошлом (преимущественно умственный труд)	0,40	0,35
Удовлетворенность прошлой работой	0,26	-
Удовлетворенность отношениями с людьми	0,27	0,22
Легкое переживание неудачи и неприятностей	0,31	0,23
Холерический тип темперамента	-0,32	-
Меланхолический тип темперамента	-0,25	-

Таблица 3

Структура причин смерти участников лонгитудинального исследования, %

Причина смерти	Мужчины	Женщины
Сердечно-сосудистые заболевания	81,0	87,1
Злокачественные новообразования	14,9	5,9*
Заболевания органов пищеварения мочеполовой системы	2,5	4,1
органов дыхания	-	1,9
Травмы	0,8	1
	0,8	-



* $p < 0,05$ по сравнению с женщинами

Рис. 2. Распределение участников лонгитудинального исследования по возрасту смерти

Ткани и органы с возрастом по-разному подвергаются выраженным изменениям, что обуславливает гетерохронность старения различных систем организма. В результате проведенного нами психофизиологического тестирования мужчин и женщин в возрасте 20–100 лет была получена возрастная динамика показателей сердечно-сосудистой, нервно-мышечной и дыхательной систем. Анализируя изменения значений показателей (рис. 3, 4), можно сделать следующие выводы:

- динамика изменений ПССД и КР имеет выраженный колебательный характер (как у мужчин, так и у женщин);

- повышенные значения КР отмечают в периоды 40–49 и 60–69 лет независимо от пола обследованных;

- максимальный темп снижения деятельности сердечно-сосудистой системы у мужчин наблюдается в возрасте 50–59 лет, у женщин — в 60–69 лет;

- значения ЖЕЛ и ПМД неуклонно снижаются с возрастом независимо от пола обследованных;

- в возрастной период 90–99 лет наблюдаются незначительные изменения всех показателей (как у мужчин, так и у женщин).

В результате обследования и анализа медицинской документации долгожителей выявлены наиболее часто встречающиеся заболевания этой возрастной группы (табл. 4). К ним относятся болезни системы кровообращения, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы и

соединительной ткани, снижение зрения и слуха, причем у мужчин эти заболевания наблюдаются чаще, чем у женщин. Обращает на себя внимание пожилой и старческий возраст наступления у долгожителей хронических форм заболеваний. Только 2 человека в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 10 человек — инсульт. Перелом шейки бедра наблюдался у двух долгожительниц в возрасте $95,5 \pm 0,7$ года. Показатель подвижности является одним из наиболее важных критериев, позволяющих, наряду с другими, объективно оценивать общее состояние здоровья лиц старческого возраста и долгожителей. Большинство долгожителей сохранили способность к самообслуживанию, 85,7% мужчин и

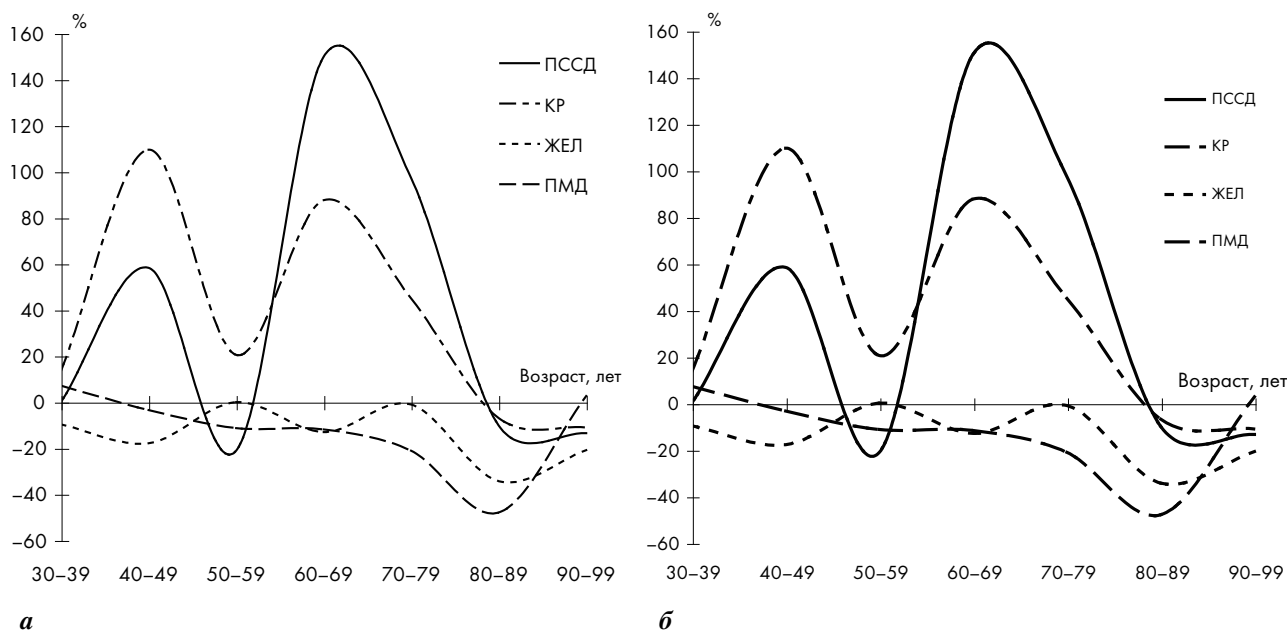


Рис. 3. Соотношение показателей сердечно-сосудистой деятельности (ПССД), коэффициента риска (КР) смерти от заболеваний, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), показателя мышечной деятельности (ПМД) у мужчин (а) и женщин (б) разного возраста

Таблица 4

Частота и средний возраст наступления заболеваний у обследованных

Патология	Частота,%		Возраст, лет	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Болезни сердца (стенокардия, нарушение ритма, сердечная недостаточность)	57,1	33,9*	80±10	80,5±14,2
Гипертоническая болезнь	49,9	27,4*	86±6,5	79,9±11,1
Венозная недостаточность	14,3	9,7	65±2,3	72,2±17,3
Хронический бронхит	–	6,5	–	88,5±6
Болезни желудочно-кишечного тракта	57,1	21*	83,1±7,8	80±6,2
Сахарный диабет	–	4,8	–	76±14,4
Хроническая почечная недостаточность	28,6	11,3*	78±2,8	78,1±19,6
Артрит	42,9	27,4	84±4,6	76±17
Остеопороз	–	12,9	–	81,1±10,7
Серьезные нарушения памяти и психики	–	1,6	–	92±2,4
Снижение зрения	100	78,1	77,4±9,8	81,8±9,8
слуха	85,7	77,4	80,5±8,2	88,8±4,9

71% женщин каждый день или почти каждый день выполняют легкую работу по дому, 71,4% мужчин и 61,3% женщин каждый день или почти каждый день выходят на улицу. У большинства обследованных долгожителей сохранилось нормальное состояние нервной системы. Возрастные изменения психики наблюдались у 72,9% обследованных лиц. Среднее количество баллов за тест MMSE у мужчин составляет 26,5±3,3, у женщин — 25,1±3,2. Таким образом, у долгожителей наблюдаются более равномерно развивающиеся регрессивные про-

цессы ослабления деятельности основных систем жизнеобеспечения целого организма, что влечет нормальное, физиологическое старение, т.е. гармоническое увядание организма.

Существует обратная зависимость между степенью комфортности внешней среды и наследственной обеспеченностью в отношении долголетия. Исследование показало, что условия жизни долгожителей были такие же, как и большинства людей. Как известно, иммунная система играет важную роль в поддержании сопротивляемости

организма к патогенным факторам среды. Одной из основных причин изменения иммунного ответа является стресс. На развитие эмоционального состояния влияют как внешние, так и внутренние факторы. К внутренним факторам могут быть отнесены типологические особенности проявления свойств нервной системы, которые проявляются, прежде всего, в темпераменте. Как правило, людям свойственны смешанные типы темперамента, характеризующиеся наличием свойств, характерных для разных типов темперамента с преобладанием одного из них. Метод идентификации, предложенный А. Беловым, позволил охарактеризовать темперамент долгожителей следующим уравнением:

$$T=16,8X+31,5C+34,4\Phi+17,3M.$$

Это означает, что темперамент долгожителей на 16,8% — холерический, на 31,5% — сангвинический, на 34,4% — флегматический и на 17,3% — меланхолический. Таким образом, долгожителям свойственен смешанный тип темперамента с доминированием сангвинического и флегматического типа.

По И. П. Павлову, холерическому типу (безудержному) соответствует сильная неуравновешенная нервная система, сангвиническому типу (уравновешенному) — сильная уравновешенная подвижная нервная система, флегматическому типу (инертному) — сильная уравновешенная инертная нервная система, меланхолическому типу (слабому, тормозному) — слабая нервная система. При этом И. П. Павлов подчеркивал, что «образ поведения человека и животных обусловлен не только природными свойствами нервной системы, но и теми влияниями, которые падали и постоянно падают на организм во время его индивидуального существования, т.е. зависит от постоянного воспитания или обучения в самом широком смысле слова». Именно характер как фенотипическая характеристика человека представляет сплав врожденного и приобретенного в процессе жизни. Среди характерных черт долгожителей можно выделить жизнерадостность, сохранение самообладания в неожиданной, сложной ситуации, сдержанность и терпеливость, умение ждать, незлопамятность, необидчивость, проявление снисходительного отношения к колкостям в свой адрес, общительность и отзывчивость, нескованность в общении с другими людьми, доведение начатого дела до конца, выносливость и работоспособность.

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

Заболевания, особенно распространенные у лиц пожилого и старческого возраста, можно отнести к психосоматическим заболеваниям, которые по механизму их развития относятся к группе дезрегуляторной патологии. Степень благоприятности для здоровья человека внешней среды предопределяет роль наследственности в отношении продолжительности жизни каждого человека. Влияние факторов внешней и внутренней среды на здоровье человека во всех случаях является комплексным. В большинстве случаев рассматриваемые факторы представляют собой условия, способствующие развитию заболевания. Проведенное исследование показало, что особенности эмоционального склада личности, которые определяются не только врожденными свойствами нервной системы, но и теми условиями, которые формируют системы эмоциональных отношений, играют большую роль в укреплении здоровья и профилактике нейрогенных заболеваний. Психическое спокойствие, эмоциональная уравновешенность играют значительную роль как фактор долговечности. Положительные черты характера — важные факторы здоровья и долголетия. Уменьшение поведенческих и средовых факторов риска продолжает оставаться основным элементом деятельности, направленной на сокращение частоты неинфекционных болезней и изменения хода их развития. Особое значение роль факторов внутренней и внешней среды приобретает в критические возрастные периоды жизни человека, когда нарушается равновесие физиологических процессов, изменяется реактивность организма. В эти периоды профилактические меры особенно необходимы. Только при условии равномерного, согласованного приспособления всех функций организма к уменьшившимся с возрастом возможностям (на фоне сохранения качественной стороны работы большинства физиологических систем) можно добиться естественного физиологического старения, т.е. гармонического приспособления стареющего организма к изменившимся возможностям.

Доказательства прямой и косвенной причинной связи в системе окружающая среда—человек достаточно обосновывают действенные меры первичной профилактики, направленные на сохранение и укрепление здоровья человека, предупреждение преждевременного старения.

Литература

1. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология. СПб.: Питер, 2001.
2. Плачинда Ю. И., Нягу А. И. Способ определения жизнеспособности и прогнозирования предстоящей продолжи-

тельности жизни человека // Пробл. старения и долголетия. 2002. Т. 11. № 2. С. 133–139.

3. Прокопенко Н. А. Хирургическая патология в разном возрасте и роль психосоциальных и социально-гигиенических факторов // Пробл. старения и долголетия. 2003. Т. 12. № 4. С. 408–416.

4. Прокопенко Н. А. Возрастные особенности субъективной оценки состояния здоровья // Пробл. старения и долголетия. 2006. Т. 15. № 4. С. 367–373.

5. Прокопенко Н. О. Спосіб визначення функціональних резервів організму людини: Патент 16012 Україна. МПК А61В5/0205. № 200601515. Заявл. 14.02.06. Опубл. 17.07.06. Бюл. № 7.

6. Тимченко О. І., Сердюк А. М., Турос О. І., Омельченко Е. М. Методологія оцінки впливу чинників довкілля на здоров'я населення: вибір типу дослідження і показників

(огляд літератури) // Журн. АМН України. 2000. Т. 6. № 3. С. 566–574.

7. Шандала М. Г., Звиняцковский Я. И. Окружающая среда и здоровье населения. Киев: Здоровья, 1988.

8. Ashford J. W., Kolm P., Colliver J. A. et al. Alzheimer patient evaluation and the minimal state: Jtem characteristic cure analysis // J. Geront. 1989. Vol. 44. № 5. P. 139–146.

9. Coggon D., Goldsmith Y., Vedrychowski W. Seminars on environmental epidemiology. A textbook. Geneva: WHO, 1993.

10. Cramer J. C. Population growth and local air // Population and Environment. 2002. № 28. P. 22–52.

11. Holmes T. H., Rahe R. H. The Social Readjustment Rating Scale // J. Psychosomatic Res. 1967. № 11. P. 213–218.

12. Miller M. A., Rahe R. H. Life changes scaling for the 1990s. // J. Psychosomatic Res. 1997. № 43. P. 279–292.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 153–159

N. A. Prokopenko

ROLE OF THE SOCIAL-HYGIENIC FACTORS AND PSYCHO-PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS IN HUMAN AGING

Institute of Gerontology, AMS, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev 04114, Ukraine; e-mail: naprok@bigmir.net

Influences of the environmental factors and psycho-physiological characteristics on human organism's viability have been studied. The role of life conditions in their combined action and interaction in forming middle age pathology has been elucidated. The age-dependent dynamic of indices of cardiovascular, nervous-muscular and respiratory systems has been received. So, the dynamic of cardiovascular system (CVS) changes is rather variable, both in men and in women. The maximum rate of CVS activity decline was found at 50–59 years in men and at 60–69 years in women. In the long-living individuals, regressive processes of weakening of major systems functioning at a level of an entire organism's viability maintenance develop uniformly. The emotional disposition has been shown to contribute greatly to health and longevity. In conclusion, to reduce behavioural and environment risk factors especially at critical age periods of human life is the main goal of prophylactic measures against premature aging.

Key words: *life conditions, emotional status, temperament, pathology, age-dependent dynamic, longevity, physiological aging*

К. И. Процаев¹, А. Н. Ильницкий², П. Н. Зезюлин³, С. В. Филиппов³, А. А. Лукьянов⁴,
Н. И. Жернакова¹

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ: ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

¹ Белгородский государственный университет, Россия, 308015 Белгород, пр. Победы, 85; e-mail: doktor-kir@yandex.ru;

² Новополоцкая центральная городская больница, Беларусь, 211440 Новополоцк, ул. Молодежная, 2; e-mail: ilnitski@tut.by;

³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

⁴ Общество с дополнительной ответственностью «Анкор М», Беларусь, 220000 Минск, ул. Фабрициуса, 28

В статье представлены некоторые аспекты анализа геронтологических проблем с позиций медицинского работника и пациента. Изучены вопросы медико-гигиенического обучения пожилых граждан с целью реализации программ вторичной и третичной профилактики.

Ключевые слова: геронтология, медико-социальные проблемы, обучение пациентов

Демографическая ситуация в мире характеризуется увеличением продолжительности жизни, и, соответственно, числа пожилых людей в обществе. В России анализ данных о численности трех основных возрастных групп — трудоспособного, до- и послетрудоспособного возраста — в период с 1939 по 1996 г. свидетельствует о том, что произошло значительное постарение населения России. Старение населения предполагает увеличение демографической нагрузки на работающего. Если в 1970 г. на 1000 человек старше трудоспособного возраста приходилось 310 занятых в народном хозяйстве, то в 1995 г. — лишь 224, то есть почти на 28 % меньше [1, 4, 6, 7].

В связи с этим закономерно наблюдается рост числа граждан, обращающихся за медицинской помощью. Все это актуализирует проблемы профилактики заболеваний пожилого и старческого возраста и необходимость обеспечения доступности медицинской помощи [2, 3]. Также немаловажно и отношение граждан к лицам пожилого и старческого возраста. В связи с этим нами проведено социологическое исследование, посвященное отношению граждан молодого и зрелого возраста к медицинским проблемам людей пожилого и старческого возраста.

Целью настоящего исследования явилось изучение осведомленности населения и медицинских

работников о медицинских проблемах людей пожилого и старческого возраста и оценка их участия в решении этих проблем.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие три группы респондентов — всего 368 человек. Первую и вторую группу составили респонденты без медицинского образования — студенты университета и пациенты городских поликлиник. В первую группу вошли 250 человек в возрасте от 18 до 59 лет (из них 101 мужчина и 149 женщин). Вторую группу составили 50 пациентов в возрасте от 60 до 66 лет, у которых был диагностирован метаболический синдром (19 мужчин и 31 женщина). Третью группу составили лица, имеющие медицинское образование, — всего 68 человек, из них 26 врачей-терапевтов, 13 фельдшеров и 29 медицинских сестер, работающих в городских поликлиниках и здравпунктах промышленных предприятий.

Для проведения исследования были разработаны анкеты (дифференцированно для лиц с медицинским образованием и без него). Анкеты для лиц без медицинского образования включали 22 вопроса, разделенные в 5 рубрик: паспортные данные, определение здоровья, знания о медицинских проблемах пожилого и старческого возраста, отношение к профилактике, оценка медицинской помощи лицам старших возрастных групп. Анкеты для лиц с медицинским образованием включали 23 вопроса, разделенные в 6 рубрик: паспортно-профессиональные данные, определение здоровья, знания в области геронтологии и гериатрии, знания в области профилактики и реабилитации, оценка подготовки в области геронтологии и гериатрии, оценка медицинской помощи пожилым и старым людям. Кроме того, респонденты первой и третьей групп отвечали на вопросы специальной анкеты, посвященной проблеме медико-образовательной работы с пациентами, страдающими метаболическим синдромом. Анкетирование было письменным, анонимным. Результаты исследования обработаны с использованием средств математической статистики.

Результаты и обсуждение

Вначале мы представим результаты, полученные при анкетировании респондентов первой и третьей групп.

Согласно данным многих социально-медицинских исследований, приоритетной потребностью людей является сохранение и укрепление здоровья. В связи с этим интересно знать, что же такое здоровье и правильно ли люди интерпретируют это понятие. Всемирная организация здравоохранения дала следующее определение: «Здоровье — это состояние полного физического, духовного (душевного) и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов». Вполне логично, что среди лиц с медицинским образованием подавляющее большинство правильно интерпретируют понятие здоровья: все 100 % опрошенных указывают на то, что физическое и духовное благополучие являются неотъемлемыми компонентами здоровья, и 97,1 % медиков относят к здоровью и социальное благополучие. В то же время среди лиц с немедицинским образованием представление о здоровье неполное. В то время как 100 % опрошенных вполне справедливо относят физическое благополучие к неотъемлемой части здоровья, только 70,4 % опрошенных позиционируют духовное благополучие как компонент здоровья. Социальное же благополучие относят к здоровью еще меньше опрошенных — 35,6 %. Причем, в последней оценке среди опрошенных наблюдаются образовательные и возрастные отличия: социальное благополучие считают компонентом здоровья 50,4 % респондентов с высшим образованием и 19,2 % со средним ($p < 0,05$); такую же оценку дают 49,6 % респондентов в возрасте 30 лет и старше и только 20,4 % респондентов — в возрасте до 29 лет.

Интересными представляются ответы на вопрос: «Кто ответственен за здоровье человека?» Предложенные ответы: «сам человек», «государство», «медработники», «работодатель», «родственники, друзья» (можно было выбрать несколько вариантов ответов). Несмотря на то, что 84,8 % опрошенных среди лиц, не имеющих медицинского образования, указывают на то, что сам человек ответственен за состояние своего здоровья, значимая доля респондентов одновременно «передает» функции заботы о здоровье государству (78,4 %), системе здравоохранения (80,8 %), работодателям (58,4 %), родственникам и друзьям (20,8 %). Среди же медицинских работников при

100 % мнении об ответственности самого человека за свое здоровье гиперболизируется роль государства (97,1 %), системы здравоохранения (97,1 %) и приуменьшается роль работодателей (13,2 %) и близких людей (7,4 %). Истина, как всегда, находится посередине: человек, прежде всего, сам ответственен за свое здоровье, но может наиболее адекватно реализовать эту ответственность при поддержке государства, системы здравоохранения, семьи и создании безопасных условий труда со стороны работодателя.

Отрадным является тот факт, что граждане осведомлены о том, что риск развития многих заболеваний увеличивается с возрастом (99,2 %). Среди наиболее актуальных заболеваний у людей пожилого возраста опрошенные называют болезни сердечно-сосудистой системы (98,8 %), опорно-двигательного аппарата (86,8 %), дыхательной системы (70,4 %), нервной и психической сферы (69,6 %), желудочно-кишечного тракта (46,4 %). К сожалению, только 5,6 % опрошенных среди актуальных заболеваний назвали онкологическую патологию. Обращает на себя внимание низкий уровень знаний о наличии специфических болезней пожилого возраста (например, болезни Альцгеймера) — 2,4 %.

В последние десятилетия все большее внимание в последние годы уделяется проблемам профилактики заболеваний, в том числе связанной со старением. Все это потребовало развития широкой сети разнообразных учреждений, представляющих комплекс услуг по профилактике и сдерживанию старения и снижению риска заболеваний, связанных с возрастными изменениями, а также для лечения и реабилитации гериатрических больных [2].

Среди опрошенных лиц с немедицинским образованием верят в профилактические мероприятия и хотят осуществлять их подавляющее большинство (95,2 и 94,0 %, соответственно). Вместе с тем, за советом и помощью в разработке индивидуальных программ профилактики к работникам системы здравоохранения обращалось только 23,2 % респондентов. И это при том, что уровень знаний медицинских работников в вопросах профилактики болезней пожилого возраста респонденты оценивают довольно высоко (4,7 балла по 5-балльной шкале). В то же время, реально осуществляют профилактические мероприятия только 20,8 % опрошенных.

Несмотря на высокую оценку знаний медицинских работников по проблемам пожилых людей, наблюдается крайне низкая осведомленность гражд-

дан с немедицинским образованием о наличии отдельной специальности, занимающейся проблемами пожилого и старческого возраста, — геронтологии и гериатрии (6,8 %).

Интересен тот факт, что, в целом, зная о болезнях пожилого возраста, имея позитивное отношение к профилактике и веру в нее, 66,4 % респондентов боятся старости. Основные причины: боязнь болезней (63,6 %), боязнь немощности (42,4 %), боязнь прикованности к постели (23,6 %), боязнь зависимости (16,0 %).

Респонденты довольно высоко оценивают работу государства о пожилых людях: 92,8 % считают, что государство проявляет должное внимание к проблеме пожилых и старых людей. В свою очередь, интересными представляются данные об отношении самих граждан к пожилым. На вопрос: «Каково отношение граждан к пожилым и старым людям?» — 46,4 % ответили «уважительное», 36,8 % — «терпимое», 12,0 % — «негативное», 4,8 % не ответили на этот вопрос. В то же время респонденты считают, что отношение медицинских работников к пожилым и старым людям более высокое ($p < 0,05$): по мнению 72,0 % респондентов, медработники относятся к возрастным пациентам уважительно, 22,4 % считают это отношение терпимым и только 2,0 % — негативным; 3,6 % не дали ответа на этот вопрос. В то же время, 44,4 % из числа опрошенных сталкивались с проблемами при обращении их пожилых родственников в орга-

низации здравоохранения. Ведущими проблемами были: долгое стояние в очередях (40,0 %); малое время, уделенное на приеме (32,4 %); отсутствие нужных специалистов (18,8 %); невозможность госпитализации (9,6 %); невозможность направления на «социальные» койки (4,8 %).

Несмотря на высокую оценку лиц с немедицинским образованием профессионализма медицинских работников, сами медработники более критично относятся к собственной оценке знаний в области геронтологии и гериатрии (3,8 по 5-балльной шкале). 55,9 % медработников испытывают проблемы при работе с пациентами пожилого и старческого возраста. Ведущими из них являются: отсутствие достаточных знаний в области геронтологии и гериатрии (44,1 %), недостаток времени для приема лиц пожилого возраста (45,6 %), отсутствие консультативной помощи по вопросам гериатрии (27,9 %), невыполнение пожилыми пациентами рекомендаций медработников (25,0 %), отсутствие должного контакта с пожилыми пациентами (11,9 %).

Интересным представляется анализ роли медико-образовательной работы и популярности их среди пожилых пациентов, который мы провели на примере пациентов пожилого возраста с верифицированным метаболическим синдромом.

Распространенность симптомокомплекса, подразумевающего под собой «метаболический синдром», приобретает характер эпидемии и в некото-

Таблица 1

Медико-образовательная работа с пациентами, страдающими метаболическим синдромом, с позиций медицинских работников

Вопросы	Ответы, абс. число (%), n=68		
	да	нет	затрудняюсь ответить
Сообщили ли Вы Вашим пациентам о наличии у них именно метаболического синдрома, а не просто набора ряда заболеваний?	26 (38,2 %)	40 (58,8 %)	2 (3,0 %)
Считаете ли Вы необходимым сообщать пациентам о наличии у них именно метаболического синдрома, а не просто набора ряда заболеваний?	33 (48,5 %)	22 (32,4 %)	13 (19,1 %)
По Вашему мнению, Ваши пациенты владеют необходимым объемом знаний по диетпитанию в связи с имеющейся у них патологией?	59 (86,8 %)	4 (5,9 %)	5 (7,3 %)
По Вашему мнению, пациенты реализуют программы диетпитания в связи с имеющейся у них патологией?	17 (25,0 %)	40 (58,8 %)	11 (16,2 %)
По Вашему мнению, пациенты владеют необходимым объемом знаний по проблеме артериальной гипертензии, должном уровне артериального давления, методике его измерения и коррекции?	52 (76,5 %)	9 (13,2 %)	7 (10,3 %)
По Вашему мнению, применяют пациенты знания и навыки в области коррекции артериального давления?	40 (58,8 %)	21 (30,9 %)	7 (10,3 %)
По Вашему мнению, пациенты осведомлены о нормальном уровне гликемии, методах контроля и коррекции?	61 (89,7 %)	2 (3,0 %)	5 (7,3 %)
По Вашему мнению, пациенты адекватно контролируют и корректируют уровень гликемии?	28 (41,2 %)	26 (38,2 %)	14 (20,6 %)

Медико-образовательная работа с пациентами, страдающими метаболическим синдромом, с позиций пациентов

Вопросы	Ответы, абс. число (%), n=50		
	да	нет	затрудняюсь ответить
Знаете ли Вы, что такое метаболический синдром?	14 (28,0 %)	28 (56,0 %)	8 (16,0 %)
Сообщил ли Вам медицинский работник о наличии у Вас метаболического синдрома?	10 (20,0 %)	39 (78,0 %)	1 (2,0 %)
Вы владеете необходимым объемом знаний по диетпитанию в связи с имеющейся у Вас патологией?	38 (76,0 %)	10 (20,0 %)	2 (4,0 %)
Вы реализуете на практике программы диетпитания в связи с имеющейся у Вас патологией?	18 (36,0 %)	11 (22,0 %)	21 (42,0 %)
Вы владеет необходимым объемом знаний по проблеме артериальной гипертензии, должном уровне артериального давления, методике его измерения и коррекции?	42 (84,0 %)	2 (4,0 %)	6 (12,0 %)
Вы применяете Ваши знания и навыки в области коррекции артериального давления?	34 (68,0 %)	6 (12,0 %)	10 (20,0 %)
По Вашему мнению, пациенты осведомлены о нормальном уровне гликемии (сахара), методах контроля и коррекции?	31 (62,0 %)	10 (20,0 %)	9 (18,0 %)
По Вашему мнению, Вы адекватно контролируете уровень гликемии (сахара)?	22 (44,0 %)	11 (22,0 %)	17 (34,0 %)

рых странах достигает 25–35 % среди взрослого населения, включающего в себя людей пожилого и старческого возраста. Многочисленными исследованиями было доказано, что гиперинсулинемия способствует возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих, в итоге, к развитию сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и других проявлений атеросклероза. Риск фатального инфаркта миокарда повышается в 2,5 раза при сахарном диабете II типа, при артериальной гипертензии в отдельности — в 2,5 раза. При их сочетании инфаркт миокарда развивается в 8 раз чаще, в случае присоединения нарушений липидного обмена — в 20 раз [5, 8].

Учитывая многочисленный поток пожилых пациентов с метаболическим синдромом, необходимо уделять пристальное внимание медико-гигиеническому обучению пожилых пациентов с метаболическим синдромом, основой которого является изменение образа жизни. Необходимо формировать у пациента устойчивую мотивацию, которая направлена на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных средств, отказу от вредных привычек. Именно «установка на успех» позволяет пациенту легче переносить те изменения в образе жизни, которых от него добивается врач:

- изменение режима питания, которое снизит массу тела, но и не вызовет обменных нарушений, провоцирующих повышение АД;

- повышение регулярной физической активности, которая приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность;

- отказ от вредных привычек;

- мотивация пациента на четкое соблюдение подобранной индивидуально схемы лечения, которая позволит быстрее добиться желаемых результатов.

В табл. 1 представлены данные о некоторых компонентах медико-образовательной работы с пациентами, страдающими метаболическим синдромом, с позиций медицинских работников (подчеркнем, что все медицинские работники показали достаточный уровень знаний в этой области), а в табл. 2 — с позиций пациентов.

Резюмируя данные таблиц, видно, что именно медико-гигиеническое обучение пожилых пациентов с метаболическим синдромом является той нишей в работе поликлинических служб, которая, вкупе с применением последних фармако-клинических достижений, позволяет более эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Выводы

В настоящее время существует проблема в области ранней профилактики болезней пожилого возраста среди лиц более молодых возрастных групп, заключающаяся, с одной стороны, в правильном понимании проблемы среди граждан общества, с другой — в низком уровне реализации индивидуальных профилактических программ.

Среди лиц как с немедицинским, так и медицинским образованием имеется недостаток информации по медицинским проблемам людей пожилого и старческого возраста: для первых — популярной и научно-популярной информации, для вторых — профессиональной.

При высокой оценке роли государства в вопросах заботы о пожилых людях и высокой оценке профессионализма и отношения медицинских работников, пожилые пациенты и их родственники испытывают ряд проблем при обращении в медицинские учреждения. Такие же проблемы испытывают и сами медицинские работники в процессе оказания помощи пациентам старших возрастных групп. Это свидетельствует о необходимости совершенствования организационных форм работы с пожилыми и старыми людьми.

Медико-образовательные программы должны быть обязательным компонентом работы поликлинических служб с пожилыми пациентами.

Литература

1. Бреев Б. Д. К вопросу о постарении населения и депопуляции // Социол. исследования. 1998. № 2. С. 61–66.
2. Васильчиков В. М. Успехи и проблемы геронтологической службы системы социальной защиты населения // Успехи геронтол. 2004. Вып. 13. С. 7–20.
3. Джогерст Дж. Гериатрическая оценка нужна не только гериатрам // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 120–128.
4. Кортаев А. В., Халтурина Д. А. Российский демографический крест в сравнительном аспекте // Общественные науки и современность. 2006. № 3. С. 105–118.
5. Мамедов М. Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях. М.: Изд-во ФАС-медиа, 2005.
6. Миндогулов В. В. Некоторые тенденции воспроизводства населения Дальнего Востока на этапе перехода к рынку // Социол. исследования. 1996. № 4. С. 116–118.
7. Попов В. П. Региональные особенности демографического положения РСФСР в 40-е годы // Социол. исследования. 1996. № 4. С. 58–66.
8. Reaven G. H. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 160–164

*K. I. Prashchayeu¹, A. N. Ilnitski², P. N. Zezjulin³, S. V. Filippov³, A. A. Lukyanau⁴,
N. I. Zhernakova¹*

MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS IN GERONTOLOGY AND GERIATRIC: THE POSITIONS OF PATIENTS AND MEDICAL PERSONNEL

¹ Belgorod State University, 85 pr. Pobedy, Belgorod 308015, Russia; e-mail: doktor-kir@yandex.ru; ² Novopolotsk Central Municipal Hospital, 2 Molodezhnaya ul., Novopolotsk 211440, Belarus; e-mail: ilnitski@tut.by; ³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110; ⁴ Ancor M, 28 ul. Fabritsiusa, Minsk 220000, Belarus

The positions of patients and medical personnel are described in this article. The problems of prevention in elders and medical education of patients are investigated.

Key words: *gerontology, medical and social problems, education of patients*

Ю. В. Бисюк

НЕКОТОРЫЕ ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

МУЗ ГО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, 394065 Воронеж, пр. Патриотов, 23, Россия;
e-mail: bisyuk@yandex.ru

Проблема адекватной оценки своего состояния и способности принять осознанное самостоятельное решение чрезвычайно актуальна при оказании экстренной медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста. Необходимо отметить, что именно требования законодательства об обязательном получении у пациента добровольного информированного согласия на вмешательство является наиболее уязвимым с точки зрения возможности обвинения врача в превышении объема медицинского вмешательства при оказании медицинской помощи данной категории больных.

Предлагаются следующие медико-правовые формы: «Информированное согласие пациента с планом обследования и лечения», а также «Решение консилиума о проведении медицинского вмешательства (операции) без согласия пациента», которые можно использовать в гериатрической практике. Использование таких форм является залогом надежной защиты правомерности действий медицинских работников в случае предъявления к ним исков со стороны пациентов или их родственников по вопросам качества оказания медицинской помощи, осуществленной как в плановом, так и в экстренном порядке.

Ключевые слова: экстренная медицинская помощь, информированное согласие, отказ от медицинского вмешательства

Ст. 32 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» посвящена получению информированного добровольного согласия пациента как обязательного условия медицинского вмешательства, поскольку «пациент — сознательно заинтересованный союзник врача в борьбе с болезнью и должен быть участником принятия решения» (В. И. Акопов) [1].

Прежде всего, необходимо дать определение медицинского вмешательства: это любое обследование или иное действие, имеющее профилактическую, диагностическую или лечебную направленность, выполняемое врачом или другим медицинским работником.

Добровольность согласия означает отсутствие давления на больного в какой-либо форме и возможность отказа от медицинского вмешательства в

любое время. Важным условием получения согласия является информация с учетом компетентности больного. При этом имеются в виду не медицинские знания, а способность понять объяснения врача и принять свое решение, умение расценивать свое состояние и степень риска предлагаемого врачом вмешательства и альтернативных методов лечения, способность сделать выбор и осознавать последствия принятого решения. Проблема адекватной оценки своего состояния и способности принять осознанное самостоятельное решение чрезвычайно актуальна при оказании экстренной медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста.

Необходимо отметить, что именно положение об обязательном получении у пациента добровольного информированного согласия на вмешательство является наиболее уязвимым с точки зрения возможности обвинения врача в превышении объема медицинского вмешательства.

Важно отметить, что, хотя в тексте ст. 32 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» [3] не упоминается обязательность письменного оформления согласия за подписью пациента, по итогам судебной практики, а также в соответствии с разъяснениями, приведенными в методических рекомендациях ФФОМС «Обеспечение права граждан на соблюдение конфиденциальной информации о факте обращения за медицинской помощью и связанных с этим сведениях, информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и отказ от него» [6], получение пациентом информации и согласие на медицинское вмешательство оформляются в медицинской документации и подписываются пациентом либо его законным представителем и лечащим врачом.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА С ПЛАНОМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Я, _____,
(фамилия, имя, отчество)

находясь на лечении в _____ отделении

(наименование лечебно-профилактического учреждения)

ознакомлен(а) моим лечащим врачом _____
(фамилия, имя, отчество)

с предложенным мне планом обследования и лечения.

Лечащим врачом мне были разъяснены цель, характер, ход и объем планируемого обследования, а также способы его проведения.

Я ознакомлен(а) с планом предполагаемого медикаментозного лечения, с возможными изменениями медикаментозной терапии в случае непереносимости тех или иных лекарственных средств или изменения течения заболевания.

Я уполномочиваю врачей выполнить любую процедуру или дополнительное вмешательство, которое может потребоваться в целях лечения, а также в связи с возникновением непредвиденных экстренных ситуаций.

Мне в понятной для меня форме разъяснены последствия отказа от обследования и лечения.

Я получил(а) исчерпывающие и понятные мне ответы на вопросы и имел(а) достаточно времени на принятие решения о согласии на предложенное мне обследование и лечение.

Пациент _____

(подпись пациента либо его законного представителя, фамилия, имя, отчество, документ, подтверждающий право представлять интересы пациента)

Дата _____

РЕШЕНИЕ КОНСИЛИУМА О ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ОПЕРАЦИИ) БЕЗ СОГЛАСИЯ ПАЦИЕНТА

В соответствии со статьями 31 и 34 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, консилиумом в составе _____ принято решение о необходимости неотложного медицинского вмешательства (операции) без согласия больного в интересах его жизни и здоровья.

Основания:

1. Состояние больного, не позволяющее ему выразить свою волю: _____.
2. Отсутствие законного представителя больного, признанного по решению суда недееспособным.

Члены консилиума:

Заместитель главного врача
по медицинской части
(ответственный дежурный по больнице)

_____ (фамилия, имя, отчество)

Заведующий отделением
(ответственный дежурный по врачебной бригаде)

_____ (фамилия, имя, отчество)

Лечащий (дежурный) врач

_____ (фамилия, имя, отчество)

Дата _____

По мнению Х. Х. Хапий и соавт. [4], информированное добровольное согласие пациента должно содержать: обоснование лечения (прогноз течения болезни без этого вмешательства, предпосылки для использования рекомендованного лечебного метода), основные ожидаемые результаты лечения и обсуждение тех особенностей больного, которые могут повлиять на результат, основные опасности лечения, включая вероятность, тяжесть и время проявления возможных побочных эффектов, обсуждение альтернативных лечебных методов. Данный вопрос до сих пор дискутируется, поэтому в разных лечебных учреждениях приняты разные формы расписок пациентов.

С целью защиты от возможных судебных исков в медицинских учреждениях европейских стран и США для информирования своих пациентов применяют дополнительные виды документов, которые *a priori* снимают целый ряд вопросов, предупреждают претензии и снижают вероятность конфликтов. Это обязательства медицинского персонала по хранению врачебной тайны, информационное письмо для вновь поступившего пациента о режиме работы больницы, протокол разъяснительной беседы с пациентом, информированное согласие пациента на лечение, заявление пациента о проведении альтернативного лечения [2].

Важно иметь в виду следующее: такие записи в медицинской карте, как «согласие пациента на операцию получено» или «понял и согласен с предложенным планом лечения», с точки зрения законодательства, не влекут никаких юридических последствий, так как пациент всегда может сослаться на свое незнание медицинской терминологии и неосведомленность в области медицины [5]. В таких случаях суд всегда примет сторону пациента. В то же время, при отказе от предложенного лечения, в соответствии со ст. 33 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» это необходимо зафиксировать в истории болезни и получить подпись самого больного или его законного представителя.

Мы предлагаем следующую медико-правовую форму информированного согласия пациента на медицинское обследование и лечение, которую можно использовать при оказании медицинской помощи больным пожилого и старческого возраста.

Особую сложность для врача представляют случаи, когда пациент поступает в больницу в тяжелом бессознательном состоянии и не может выразить свою волю в отношении медицинского вмешательства, которое ему необходимо произведе-

сти по жизненным показаниям. В таких ситуациях необходимо помнить, что законного представителя назначает только суд в случаях недееспособности пациента, а родственники больного или его адвокат не могут быть законными представителями.

В случаях, когда поступает пациент пожилого или старческого возраста с выраженными мнестическими нарушениями, возникает проблема адекватности оценки больным своего состояния и опасности медицинского вмешательства. В этой ситуации родственники пациента могли бы выступать представителями его интересов, но закон не предполагает такого варианта. Роль родных и близких пациента сводится к нулю. В лучшем случае, они могут лишь давать советы пациенту, не неся при этом никакой юридической ответственности, так как в соответствии с законом пациент в этой ситуации является дееспособным, если он не был лишен таких прав в судебном порядке. Закон не допускает передачи права принятия решения о возможности выполнения медицинского вмешательства родственникам или иным лицам без решения суда о признании пациента недееспособным. Ситуация значительно осложняется в случае остро возникшего заболевания, когда пациент — вчера еще абсолютно нормальный человек — сегодня уже не может адекватно оценить ситуацию и принять необходимое осознанное решение. При этом, в соответствии с действующим законодательством и в интересах пациента, только консилиум врачей с привлечением психиатра имеет право самостоятельно принять решение по следующим вопросам: показано ли медицинское вмешательство, насколько оно показано, степень риска данного вмешательства в сложившейся ситуации, ожидаемый результат.

Для подобных случаев предлагается следующая медико-правовая форма.

Таким образом, наличие документально подтвержденного добровольного информированного согласия пациента на проведение обследования и лечения, специального согласия на проведение оперативного лечения, а в особых случаях — решения консилиума о проведении медицинского (оперативного) вмешательства без согласия пациента, является залогом надежной защиты медицинских работников в случае предъявления к ним исков со стороны пациентов или их родственников по вопросам качества оказанной медицинской помощи в плановом и экстренном порядке.

Литература

1. Акопов В. И. Медицинское право в вопросах и ответах. М., 2000.
2. Колоколов Г. Р., Косолапова Н. В., Никульникова О. В. Основы медицинского права. Курс лекций: Учеб. пособие для вузов. М.: Экзамен, 2005.
3. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан. М.: Инфра-М, 2004.
4. Правовые аспекты деятельности врача / Авт.-сост. Х. Х. Хапий, А. А. Старченко, Е. М. Шифман. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003.
5. Правовые основы здравоохранения в России / Под ред. Ю. Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.
6. Приказ ФФОМС № 30 от 25 марта 1998 г. «О соблюдении конфиденциальности сведений, составляющих врачебную тайну» // Обязательное медицинское страхование в РФ. Сб. законодательных актов и нормативных документов. М.: ФФОМС, 1998. Т. 7. С. 143.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 1. P. 165–168

Yu V. Bisyuk

LEGAL ASPECTS OF URGENT MEDICAL HELP FOR ELDERLY AND OLD SICK PATIENTS

Municipal Clinical Hospital for urgent medical help № 1, 23 pr. Patriotov, Voronezh 394065, Russia; e-mail: bisyuk@yandex.ru

The problem of equivalent valuation of health state and the ability to come to self decision is very important in case the urgent medical help for elderly and old people is necessary. The following medical legal forms can be offered: «Well-informed patient's consent to be medically examined and treated» and «Consultation decision to take medical measures (and to operate, too) without a patient's agreement». These forms could be used in geriatric practice. These forms of medical activity are the basis of medical staff reliable protection if patients or their relatives make a claim against them on the point of urgent and planned medical help.

Key words: *urgent medical help, well-informed patient's consent, refuse medical help*