

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Демография долгожительства
Теории старения
Молекулярные механизмы старения
Профилактика старения
Патогенез и терапия ассоциированных с возрастом заболеваний

Advances in Gerontology

2008 № 4
Том 21
Volume 21

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



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, № 4

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

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE

St. PETERSBURG • 2008

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 1, № 4

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)	М.А. Пальцев	(Москва)
В.С. Гасилин	(Москва)	М. Пассери	(Парма)
М.И. Давыдов	(Москва)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Дж.С. Рот	(Балтимор)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	В.П. Скулачев	(Москва)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	К. Франчески	(Анкона)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	А.В. Шабалин	(Новосибирск)
Д.Л. Кнук	(Лейден)	В.Н. Шабалин	(Москва)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Ф.И. Комаров	(Москва)	А.И. Яшин	(Дурэм)
О.В. Коркушко	(Киев)		

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2008. Т. 21. № 4. 180 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и фонда «Наука за увеличение продолжительности жизни»

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 22.11.2008 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 22,5.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p><i>Татарина О. В., Никитин Ю. П.</i> Некоторые демографические показатели старения и долгожительства в Якутии</p>	525	<p><i>Tatarinova O. V., Nikitin Y. P.</i> Some demographic indices of the aging and longevity in Yakutia</p>
<p><i>Бородулин В. Б.</i> Биохимические основы единой теории старения. Часть I. Основные положения</p>	535	<p><i>Borodulin V. B.</i> Biochemical basis of the single theory of aging. Part I. The main regulations</p>
<p><i>Макрушин А. В.</i> Эндогенное ослабление гомеостаза биосистем</p>	546	<p><i>Makrushin A. V.</i> Endogenic homeostasis decrease in biosystems</p>
<p><i>Гончарова Н. Д., Маренин В. Ю., Оганян Т. Э., Шмалый А. В., Богатыренко Т. Н., Козина Л. С., Проккопенко В. М.</i> Стресс, старение, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система и надежность антиоксидантной ферментной защиты</p>	548	<p><i>Goncharova N. D., Marenin V. Y., Oganyan T. E., Shmaliy A. V., Bogatyrenko T. N., Kozina L. S., Prokopenko V. M.</i> Stress, aging, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reliability of antioxidant enzyme defence</p>
<p><i>Кораблёв Г. А., Заиков Г. Е.</i> Пространственно-энергетические взаимодействия свободных радикалов</p>	555	<p><i>Korablev G. A., Zaikov G. E.</i> Spatial-energy interactions of free radicals</p>
<p><i>Вайсерман А. М.</i> Геропротекторы: специфическое действие или гормезис?</p>	564	<p><i>Vaiserman A. M.</i> Geroprotectors: specific action or hormesis?</p>
<p><i>Кочеткова Н. Г., Ширяев В. И., Кувшинов Б. М., Аршинов А. В.</i> Математическая модель для оценки темпа старения иммунной системы</p>	570	<p><i>Kochetkova N. G., Shiryayev V. I., Kuvshinov B. M., Arshinov A. V.</i> The mathematical model for immunological aging rate evaluation</p>
<p><i>Анисимов С. В.</i> Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. Трансплантация эмбриональной и взрослой ткани</p>	575	<p><i>Anisimov S. V.</i> Cell therapy for Parkinson's disease: I. Embryonic and adult donor tissue-based applications</p>
<p><i>Паук В. В., Насибуллин Т. Р., Туктарова И. А., Зуева Л. П., Мустафина О. Е.</i> Полиморфизм генов ферментов антиоксидантной защиты в связи с продолжительностью жизни</p>	593	<p><i>Pauk V. V., Nasibullin T. R., Tuktarova I. A., Zueva L. P., Mustafina O. E.</i> Antioxidant gene polymorphism in connection with lifespan</p>
<p><i>Дикарёва Л. В., Шварёв Е. Г., Шварёв Г. Е., Тёплый Д. Л.</i> Возрастные, структурные и биохимические особенности эндометриального секрета больных с миомой матки</p>	596	<p><i>Dikareva L. V., Shvarev E. G., Shvarev G. E., Teply D. L.</i> Age, structural and biochemical peculiarities of endometrial secretion of patients with hysteromyoma</p>
<p><i>Москалёв А. А., Шапошников М. В.</i> Продление жизни <i>Drosophila melanogaster</i> путем специфического ингибирования PI3K</p>	602	<p><i>Moskalev A. A., Shaposhnikov M. V.</i> Longevity extension by specific inhibition of PI3K in <i>Drosophila melanogaster</i></p>
<p><i>Захарчук А. Г., Подлесов А. М.</i> О некоторых методологических и практических проблемах стандартизации в гериатрии</p>	607	<p><i>Zakharchuk A. G., Podlesov A. M.</i> To methodological and practical problems in standardization in geriatrics</p>

*Зикич Л., Янкелич С., Милошевич Д.,
Деспотович Н., Эрчег П., Давидович М.*

Междисциплинарное исследование здоровья и социального статуса престарелых пациентов в отделении ухода и лечения на дому в Белграде

Трофимова С. В., Атаханова Л. Э., Ахмедова Э. П.
Биорегулирующая терапия и качество жизни больных пожилого возраста с гипертонической ангиоретинопатией

Бадалянц И. Е.

Клинико-терапевтические аспекты возникновения и течения атеросклероза у ветеранов Великой Отечественной войны

Кириченко И. М., Козина Л. С., Козлов К. Л.

Возрастные изменения коронарного кровотока и некоторых биохимических показателей крови

*Перельмутер В. М., Завьялова М. В., Вторушин С. В., Слонимская Е. М., Крицкая Н. Г.,
Гарбуков Е. Ю., Литвяков Н. В., Стахеева М. Н.,
Бабьшикина Н. Н., Малиновская Е. А., Денисов Е. В., Григорьева Е. С., Назаренко М. С.,
Сенников С. В., Горева Е. П., Козлов В. А.,
Воевода М. И., Максимов В. Н., Белявская В. А.,
Чердынцева Н. В.*

Генетические и клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе

Кирпикова М. Н., Свицина С. А., Назарова О. А.
Комплексный подход к лечению больных с костно-суставной патологией в условиях гериатрического отделения

*Ефремов А. В., Маянская С. Д., Сафронов И. Д.,
Пустоветова М. Г., Березикова Е. Н., Шилов С. Н.*

Особенности системной воспалительной реакции у пожилых больных разного возраста с хронической сердечной недостаточностью

Гюев П. М., Кантемирова Р. К.

Нозологическая структура и особенности клинического течения поясничных болей у лиц пожилого возраста

*Емельянов А. Ю., Флуд В. В., Трофимова С. В.,
Бухмиллер Е. М.*

Факторы развития и клинического исхода инсультов у больных пожилого и старческого возраста

Абусуев А. А.

Перфторан в комплексной терапии пожилых больных с острым инфарктом миокарда

614 *Zikic L., Jankelic S., Milosevic D., Despotovic N.,
Erceg P., Davidovic M.*

Cross-sectional study on health and social status of the oldest old patients at home care in Belgrade

625 *Trofimova S. V., Atahanova L. E., Ahmedova E. P.*
Bioregulating therapy and life quality in aged patients with hypertonic angioretinopathy

633 *Badalyants I. Ye.*

Clinical therapeutic aspects of the origin and the course of atherosclerosis in the veterans of the Great Patriotic war

640 *Kirichenko I. M., Kozina L. S., Kozlov K. L.*

Age-related changes in coronary blood flow and some biochemical blood values

643 *Perelmuter V. M., Zavyalova M. V., Vtorushin S. V.,
Slonimskaya E. M., Kritskaya N. G., Garbukov E. Yu.,
Litvyakov N. V., Stacheeva M. N., Babyskhina N. N.,
Malinovskaya E. A., Denisov E. V., Grigorjeva E. S.,
Nazarenko M. S., Sennikov S. V., Goreva E. P.,
Kozlov V. A., Voevoda M. I., Maximov V. N.,
Belyavskaya V. A., Cherdyntseva N. V.*

Genetic and clinic-pathological characteristics of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women

654 *Kirpikova M. N., Svinina S. A., Nazarova O. A.*

Complex approach to treatment of patients with bone and joint pathology in geriatric department

657 *Efremov A. V., Mayanskaya S. D., Safronov I. D.,
Pustovetova M. G., Berezikova E. N., Shilov C. N.*

The peculiarities of systemic inflammatory reaction in elderly patients of different age with the chronic heart failure

662 *Gioev P. M., Kantemirova R. K.*

Nozological structure and peculiarities of clinical tendency of low-back pains in elderly people

666 *Emelianov A. Y., Flud V. V., Trofimova S. V.,
Bukhmiller E. M.*

Factors of development and clinical outcome of strokes in patients of elderly and senile age

670 *Abusuev A. A.*

Perftoran in complex therapy of acute myocardial infarction in elderly patients

<i>Боровкова Т. А.</i> Финальное состояние мозгового кровообращения у больных пожилого и старческого возраста, погибших от разных причин	676	<i>Borovkova T. A.</i> The final state of cerebral haemodynamics in old patients, which died with various causal
<i>Хорошинина Л. П., Жаворонкова Н. В.</i> Голодание в детстве и сахарный диабет в пожилом возрасте	684	<i>Khoroshinina L. P., Zhavoronkova N. V.</i> Starving in childhood and diabetes mellitus in elderly age
<i>Патейук А. В., Кузник Б. И., Русаева Н. С., Баранчугова Л. М.</i> Морфофункциональная характеристика щитовидной железы птиц в онтогенезе	688	<i>Pateyuk A. V., Kuznik B. I., Rusaeva N. S., Baranchugova L. M.</i> Ontogenetic aspects of morphological and functional description of the thyroid gland in birds
<i>Москалёв А. А.</i> О XX Международном генетическом конгрессе. 12–17 июля 2008 г., Берлин	693	<i>Moskalev A. A.</i> About XX International Genetic Congress. July 12–17, 2008, Berlin (Meeting report)

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание на необходимость правильной подготовки графиков/диаграмм. Внедрение графиков/диаграмм в файл *.doc* (формат *Word*) без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо. Как правило, авторские иллюстрации нуждаются в обработке. Поэтому внедрение должно быть выполнено как *Edit / Paste Special* с выбором опции «*Microsoft Excel Chart Object*» либо отдельно приложен файл *Excel* (если диаграмма не внедрена как *Microsoft Graph Chart*).

Не допускается и добавление пояснительных надписей к графику или диаграмме (чисел по декартовым осям, легенды, единиц измерений и т.д.) в файле *Word*: все они должны быть сделаны в *Excel* или *Graph*, т. е. там же, где и график/диаграмма.

Не следует удалять из файла *Excel* страницы с исходными данными, оставляя только картинку. В этом случае сотрудники издательства вынуждены полностью перенабирать данные (если на графиках проставлены значения).

Пожалуйста, используйте для графиков/диаграмм только белый фон.

Использование цветных графиков пригодно для слайдов презентаций, но для журнала неприемлемо.

Тоновые иллюстрации с разрешением менее 100 dpi, вставленные в текст, могут служить только ориентиром их местоположения. Необходимое разрешение — 300 dpi (и выше). Иллюстрации должны быть сохранены в отдельных файлах *.tif* или *.bmp* (в крайнем случае — *.pdf* высокого разрешения).

Невыполнение этих требований удлинит допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

О. В. Татарина¹, Ю. П. Никитин²

НЕКОТОРЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА В ЯКУТИИ

¹ Якутский научный центр СО РАМН, 677000 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; e-mail: tov3568@mail.ru;² НИИ терапии СО РАМН, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; e-mail: yuri_nikitin@iimed.ru

Проанализированы основные демографические показатели, характеризующие процессы старения и долгожительства в Якутии (Республике Саха) — одном из крупнейших субъектов России, занимающем 18 % территории страны. Показано, что одной из основных тенденций современного демографического развития республики является постарение населения как отражение всеобщего мирового процесса. Несмотря на экстремальные условия проживания, Якутия считалась одним из очагов долголетия в стране. В связи с этим подробно исследованы основные демографические показатели за последние годы, характеризующие уровень и динамику долгожительства. Установлены тенденции к снижению уровня долгожительства в республике, различия в уровнях долгожительства среди мужчин и женщин, а также среди сельских и городских жителей.

Ключевые слова: демография, старение, долгожительство

Якутия (Республика Саха) является по площади самым крупным субъектом Российской Федерации (3103,2 тыс. кв. км) и составляет почти $\frac{1}{5}$ территории всей страны. Свыше 40 % территории Якутии находится за Полярным кругом в зоне вечной мерзлоты. В регионе, характеризующемся разнообразием природно-климатических зон (от тайги на юге до арктической тундры на севере), отдаленностью от центра и экономически развитых районов страны, сформировалось неоднородное население, относительно молодое по возрастному составу в сравнении с европейской частью России [11].

Результаты изучения демографических процессов в Якутии отражены в трудах И. И. Майнова, В. В. Воробьева, А. П. Окладникова, а позже в работах Е. Н. Федоровой, Т. З. Винокуровой, А. И. Шургиной, С. А. Сукневой, Т. С. Мостаховой и др. [1, 2, 4, 6, 11, 12, 14]. Данных о демографическом статусе населения старших возрастов и долгожителей в Якутии, особенно среди коренного населения, крайне мало [3, 5, 10]. В связи с этим изучение демографических аспектов постарения и

долгожительства населения республики представляется актуальным.

Материалы и методы

В настоящей статье приведены результаты анализа современного уровня, региональных особенностей и динамики демографических показателей старения (в том числе долгожительства) населения Якутии. Для анализа использованы, как наиболее точно отражающие демографическую картину, материалы Всесоюзных переписей населения 1926, 1959, 1970, 1979 и 1989 гг., Всероссийской переписи населения 2002 г., данные Территориального отделения Федеральной службы государственной статистики РФ по Республике Саха (Якутия) о половозрастном составе населения Республики Саха (Якутия) в 2005 г., таблицы смертности (дожития) населения Республики Саха (Якутия) за 2002 и 2005 гг.

Для получения достаточно полной картины о постарении населения и распространенности феномена долгожительства в республике были изучены некоторые специальные демографические показатели [9]:

- абсолютная численность лиц в возрасте 60 лет и старше (пожилое население), лиц в возрасте 90 лет и старше (долгожители), а также в возрасте 100 лет и старше;
- удельный вес лиц пожилого возраста (60 лет и старше), долгожителей (90 лет и старше), столетних жителей:

$$УВ = \frac{\text{число лиц 60 (90, 100) лет и старше}}{\text{общая численность населения}} \times 100;$$

- переписные индексы долгожительства для 90-летних (ИД2) и 100-летних (ИД3), по данным переписей населения:

$$\text{ИД 2} = \frac{\text{число лиц в возрасте 90 лет и старше}}{\text{число лиц в возрасте 60 лет и старше}} \times 100;$$

$$\text{ИД 3} = \frac{\text{число лиц в возрасте 100 лет и старше}}{\text{число лиц в возрасте 60 лет и старше}} \times 100;$$

- число доживающих до 60 (90, 100) лет (по данным таблиц смертности населения). Этот показатель демонстрирует, сколько из 100 тыс. одновременно

родившихся доживает до 60 (90, 100) лет. При этом предполагается, что на всем протяжении жизни этого поколения родившихся уровень возрастной смертности будет таким, каким он был в том периоде, за который составляются таблицы;

- табличные индексы долгожительства для 90-летних (L2) и 100-летних (L3) — по таблицам смертности населения:

$$L2 = \frac{\text{число доживающих до 90 лет}}{\text{число доживающих до 60 лет}} \times 1000;$$

$$L3 = \frac{\text{число доживающих до 100 лет}}{\text{число доживающих до 60 лет}} \times 1000;$$

- средняя продолжительность предстоящей жизни лиц в возрасте 60 (90, 100) лет (по таблицам смертности населения): число лет, которое в среднем предстоит прожить одному человеку из числа родившихся или из числа доживших до данного возраста.

Абсолютная численность и удельный вес пожилого населения Якутии

Анализ демографических данных о пожилых людях республики за 43-летний период (1959–2002) показывает увеличение их числа, несмотря на некоторое снижение общей численности всего населения после 1989 г. За период с 1959 по 2002 г. прирост абсолютного числа пожилого населения республики составил 153 %, тогда как общая численность увеличилась на 95 % (табл. 1).

За период 1979–2002 гг. по возрастным декадам отмечается тенденция роста абсолютного числа лиц в возрасте 60–89 лет и уменьшение численности возрастных групп 90 лет и старше (рис. 1).

По данным переписи населения 2002 г., в республике было 79 109 человек в возрасте 60 лет и

Таблица 1

Динамика численности пожилого (≥60 лет и старше) населения Якутии за период 1959–2002 гг. (по данным переписей населения)

Население	1959 г.	1970 г.	1979 г.	1989 г.	2002 г.
Все население, чел.	487 372	666 746	851 840	1 094 065	949 280
Численность пожилого населения, чел.	31 272	35 430	41 534	53 289	79 109
Удельный вес пожилого населения, %	6,4	5,3	4,9	4,9	8,3

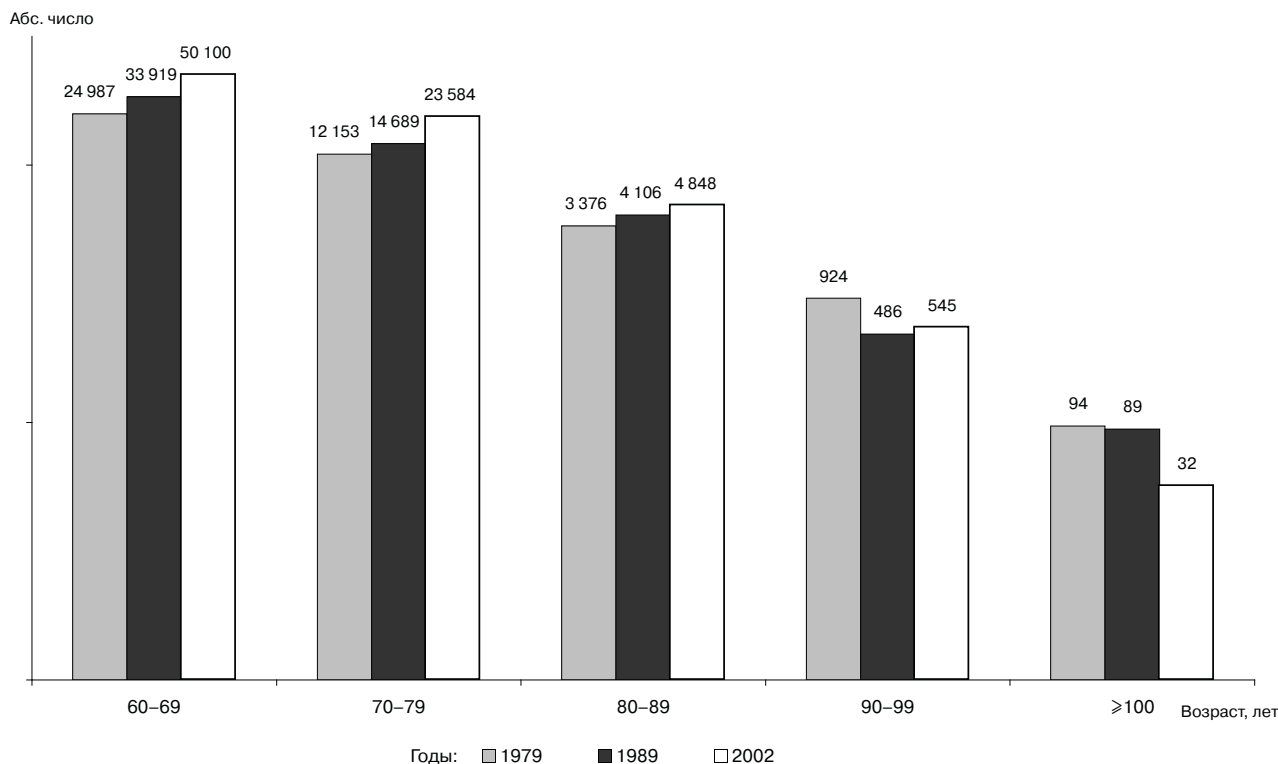


Рис. 1. Распределение численности пожилого (≥ 60 лет) населения Якутии по возрастным группам в период 1979–2002 гг.

**Численность пожилого (≥60 лет и старше) населения Якутии по возрастным группам и полу
(по данным переписи 2002 г.)**

Возрастная группа	Оба пола			Мужчины		Женщины	
	абс. число	соотношение возр. групп*	соотношение муж. и жен.	абс. число	соотношение возр. групп*	абс. число	соотношение возр. групп*
Все население	949 280	—	1:1,04	464 217	—	485 063	—
Пожилое население	79 109	—	1:1,6	30 632	—	48 477	—
60–69 лет	50 100	—	1:1,4	21 159	—	28 941	—
70–79 лет	23 584	2,1:1	1:1,9	8108	2,6:1	15 476	1,9:1
80–89 лет	4848	4,9:1	1:2,9	1234	6,6:1	3614	4,3:1
90–99 лет	545	8,9:1	1:3,5	120	10,3	425	8,5:1
100 лет и старше	32	17,0:1	1:1,9	11	10,9:1	21	20,2:1

* Соотношение каждой предыдущей возрастной группы и последующей

старше, из них 30 632 мужчины и 48 477 женщин (табл. 2). При этом численность в каждой последующей возрастной декаде уменьшается: соотношение возрастных групп 60–69 и 70–79 лет составило 2,1:1; 70–79 и 80–89 лет — 4,9:1; 80–89 и 90–99 лет — 8,9:1; 90–99 и 100 лет и старше — 17,0:1. Такие же возрастные различия просматриваются между мужчинами и женщинами, также нарастающие с каждым десятилетием: в 60-летнем возрасте женщин больше, чем мужчин в 1,4 раза, среди 70-летних — в 1,9 раза, среди 80-летних — в 2,9 раза. Для возрастной группы 90–99 лет численное соотношение мужчин и женщин составляет 1:3,5. Среди 100-летних эти пропорции сдвигаются в сторону уменьшения и составляют 1:1,9 (см. табл. 2).

Дисбаланс между мужчинами и женщинами в старших возрастах обусловлен преждевременной сверхсмертностью мужчин трудоспособного возраста и меньшей продолжительностью их жизни, что давно отмечают биогеронтологи.

Прослеживая динамику удельного веса пожилых в общей численности населения республики за более чем 100-летний период (рис. 2), необходимо отметить, что в конце XIX—начале XX вв. его показатель был выше современного уровня за счет высокой смертности населения младших возрастных групп. Так, удельный вес лиц в возрасте 60 лет и старше в 1897 г. составлял 9,5 %, в 1926 г. — 8,9 % [1]. В 60–80-е годы XX в. в связи с активным притоком в республику лиц молодого и среднего возраста, а также в связи с высокой смертностью взрослого населения в предвоенные и военные годы удельный вес пожилых значительно снизился (6,4–4,9 %). И только в течение по-

следнего десятилетия XX в. удельный вес пожилого населения республики вырос в 1,7 раза.

Определяющую роль в демографическом старении населения республики за последний период сыграли два фактора — отток из республики значительного контингента трудоспособного возраста и падение рождаемости населения [1, 15], а также истинный рост числа геронтов.

Выраженность процессов постарения в Якутии гораздо меньше в сравнении с Россией и Дальним Востоком: удельный вес пожилых в Якутии в 2002 г. составил 8,3 %, а в России — 18,5 %, что выше среднереспубликанского уровня в 2,2 раза. При этом темпы прироста пожилого населения за межпереписный период 1989–2002 гг. более высоки в Якутии, чем в целом по России (1,7 и 1,2 раза).

Абсолютная численность долгожителей Якутии

Якутия традиционно славилась своими долгожителями: по результатам переписей населения 1959, 1970 и 1979 гг. республика относилась к очагам долголетия не только в Сибири и на Дальнем Востоке, но и в СССР. Удельный вес долгожителей Якутии в общем числе долгожителей Дальнего Востока в 1979 г. составил 26 %, но к 1989 г. он сократился до 18 %. Удельный вес 100-летних якутян среди общего их числа по Дальнему Востоку в 1979 г. был 54 % (94 человека в Якутии и 174 человека по регионам Дальнего Востока), в 1989 г. — 53 % (89 и 167 человек, соответственно).

Абсолютная численность долгожителей в Якутии с 1897 по 1979 г. больших изменений, в сущности, не претерпела (табл. 3). Однако за по-

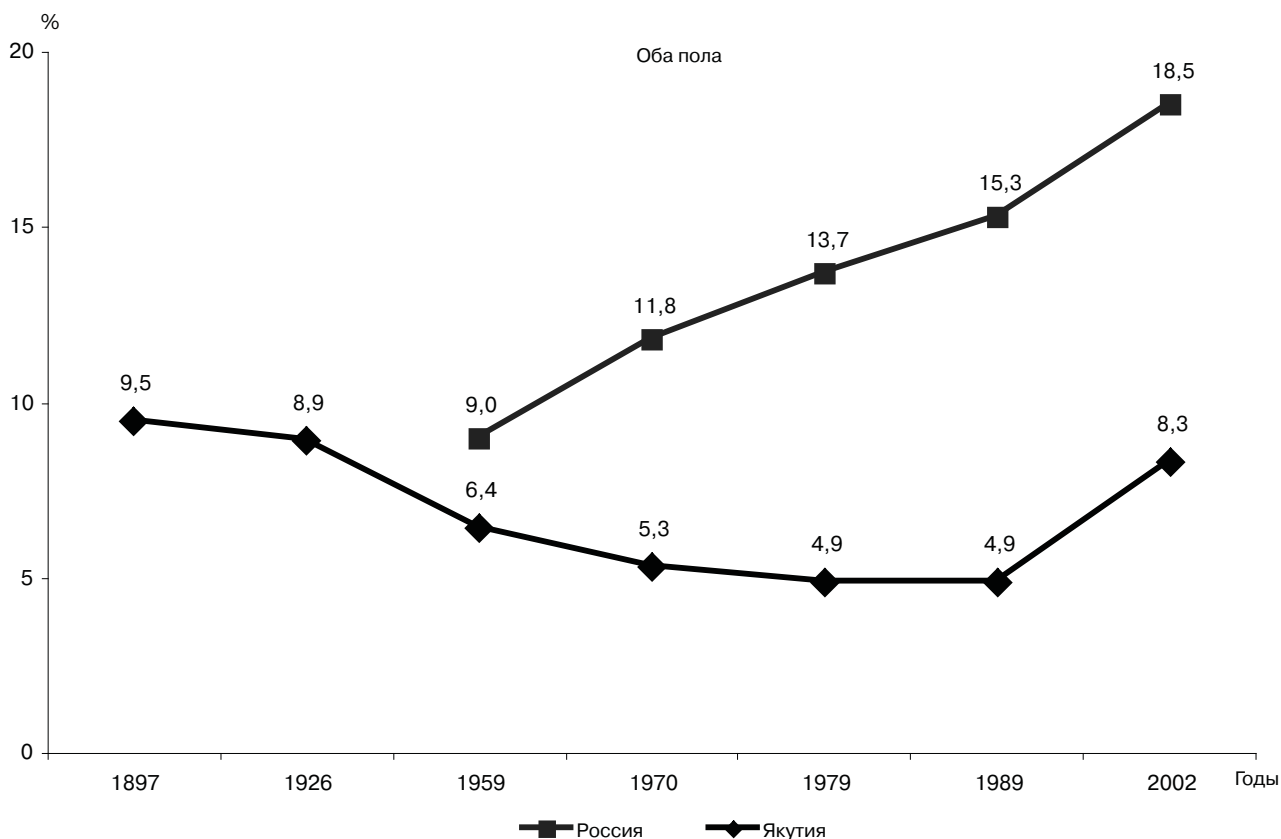


Рис. 2. Динамика удельного веса лиц в возрасте 60 лет и старше в общей численности населения России и Якутии по данным переписей населения, %

следующие 10 лет (1979–1989) она сократилась почти в 2 раза, сохраняясь на этом же уровне до 2002 г. Численность 100-летних с 1897 по 1959 г. увеличилась в 1,8 раза, за последующий 43-летний период (1959–2002 гг.) из десятилетия в десятилетие уменьшалась и сократилась почти в 5 раз.

По итогам переписей населения 1979 и 1989 гг. (рис. 3) наблюдалось численное преимущество женщин над мужчинами примерно в 2 раза и сельских жителей над городскими (в 4,4 раза в 1979 г. и 2,6 раза в 1989 г.). В 2002 г. в популяции долгожителей преобладали по-прежнему женщины: 77 % среди 90-летних и $\frac{2}{3}$ среди 100-летних жителей. Но при этом изменилось соотношение сельских и городских долгожителей — их численность стала практически одинаковой. Это не коснулось 100-летних, которых в сельской местности сохранилось в 2 раза больше, чем в городской. Этот

факт интересен тем, что соотношение город/село в 1979 г. в общей численности населения Якутии составляло 1,6:1; в 1989 г. — 2,0:1; в 2002 г. — 1,8:1, то есть сохранялось достаточно стабильным.

Переписные индексы долгожительства в Якутии

Как уже было отмечено выше, по итогам переписей населения 1959, 1970 и 1979 гг. Якутия относилась к очагам долголетия в СССР. Индексы долгожительства в Якутии в 1959, 1970 и 1979 гг. находились на уровне или были выше аналогичных показателей других очагов долголетия (Кавказ, Алтай), а также были выше в 2–3 раза российских величин (рис. 4). Однако к 1989 г. величина ИДЖ в Якутии сократилась в 2 раза, составив 10,8%, — немногим выше среднероссийского по-

Таблица 3

Численность долгожителей Якутии (по данным переписей населения 1897–2002 гг.)

Возраст	1897 г.	1959 г.	1970 г.	1979 г.	1989 г.	2002 г.
90 лет и старше	1043	1050	1022	1018	575	577
100 лет и старше	90	158	113	94	89	32

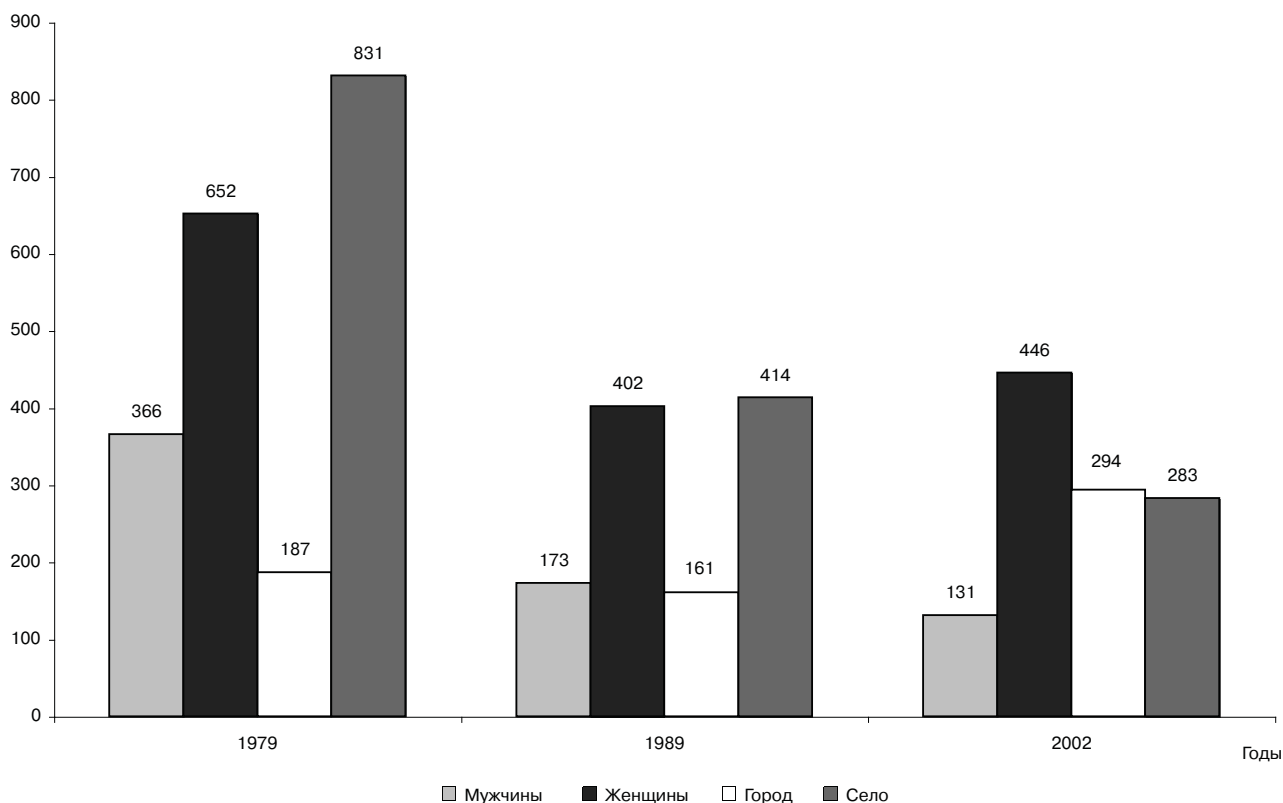


Рис. 3. Динамика соотношения численности долгожителей (≥ 90 лет) Якутии по основным категориям (пол и тип поселения) по данным переписей населения 1979, 1989, 2002 гг.

казателя. В 2002 г. его величина оказалась меньше среднероссийской, достигнув уровня 7,3%. Таким образом, величина ИД2 в республике за период с 1959 по 2002 г. уменьшилась в 4,6 раза (с 33,6 до 7,3%).

При анализе ИД2 по основным категориям (2002 г.) выявлены следующие закономерности: преобладание величин у женщин над мужчинами в 2 раза; более высокие показатели в сельской местности (табл. 4). Различия между мужчинами и женщинами более выражено в России (1:3,0), чем в республике (1:2,0). Различия между горожанами и сельскими жителями более выражены в Якутии, чем в России (1:1,6 и 1:1,2 раза, соответственно).

Что же касается индекса долгожительства для 100-летних (рис. 5), то по итогам переписи 2002 г. его величина традиционно оказалась выше средне-

российского показателя (0,4 и 0,25%, соответственно). При этом величина ИД3 в республике на протяжении последних 43 лет неуклонно снижалась с 5,1% в 1959 г. до 0,4% в 2002 г., сократившись за этот же период более чем в 10 раз, в то же время динамика ИД3 по России тоже проявлялась в сторону снижения, но выражена в меньшей степени — те же годы в 4 раза (0,9% в 1959 г. и 0,25% в 2002 г.).

Несмотря на снижение в Якутии величины ИД3 за период с 1959 по 1989 г. в 3 раза (с 5,1 до 1,7%), индекс долгожительства для 100-летних в 1989 г. находился на уровне и выше других очагов долголетия (Кавказ, Алтай), превышая среднероссийский показатель в 5,7 раза (1959 г.), 6,4 раза (1970 г.), 7,7 раза (1979 г.), 3,4 раза (1989 г.).

Таблица 4

Индекс долгожительства ИД2 (%) в РФ и Якутии в зависимости от пола и проживания (2002 г.)

Регион	ИД2, %								
	город+село			город			село		
	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.
Россия	12,3	5,5	15,9	11,5	5,7	14,6	14,1	4,8	19,1
Якутия	7,3	4,3	9,2	6,0	3,3	7,6	9,5	5,8	12,1

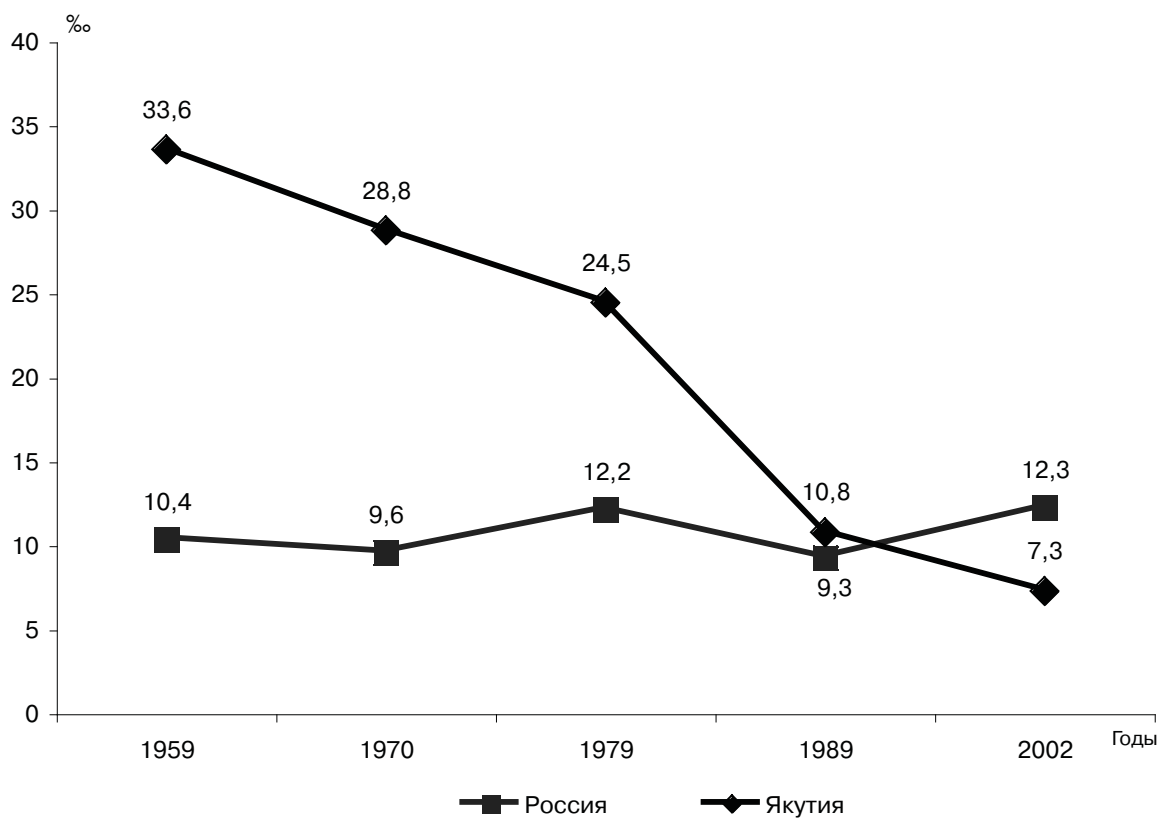


Рис. 4. Динамика индекса долгожительства ИД2 в Якутии, ‰ (по данным переписей населения 1959–2002 гг.)

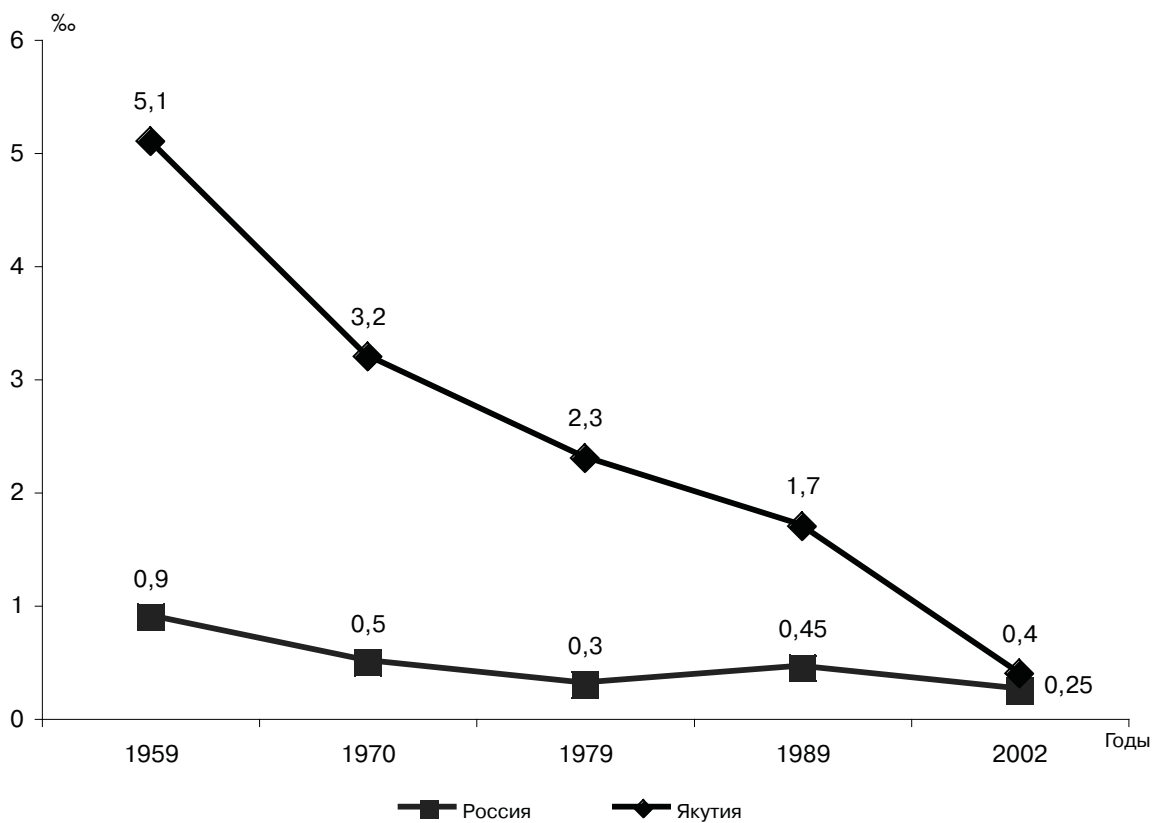


Рис. 5. Динамика индекса долгожительства ИД3 в России и Якутии, ‰ (по данным переписей населения 1959–2002 гг.)

Число доживающих до старших возрастных групп на 100 тыс. населения России и Якутии с разделением по полу (по данным таблиц смертности населения за 1989, 2002 гг.)

Регион	Возраст, лет	1989 г.			2002 г.		
		оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.
Россия	60	77 912	69 107	86 844	66 283	52 466	81 429
	90	8235	3752	11 409	4478	1647	7654
	100	156	148	163	116	58	196
Якутия	60	74 210	66 977	82 395	64 630	52 220	80 220
	90	6745	3694	9366	3923	1662	6667
	100	237	308	179	214	85	386

За 13 лет (1989–2002 гг.) ИДЗ в республике сократился еще в 4 раза.

Анализируя ИДЗ, необходимо отметить отсутствие динамики в среднероссийских величинах, сохранение преимущества по величине ИДЗ в очагах долголетия, несмотря на резкое его снижение.

Число доживающих до старших возрастных групп в Якутии

Наиболее точный демографический анализ феномена долголетия населения можно получить, как известно, на основании таблиц смертности. Более точное отражение картины долгожительства в регионе с помощью индексов долгожительства, рассчитанных по таблицам смертности, определяется тем, что их величины зависят не только от вероятности умереть, но и от других причин, в отличие от переписных индексов [9].

По данным таблиц смертности населения Якутии за 2002 г. (табл. 5), до пожилого возраста (60 лет) доживают в Якутии 64,6 % из 100 000 родившихся, до 90 лет — 3,9 %, до 100 лет — всего лишь 0,2 %. Это немногим меньше среднероссийских показателей (кроме 100-летних) — 66,2;

4,5 и 0,1 %, соответственно. Что касается мужчин, то до 60-летнего возраста в Якутии доживает чуть больше половины (52 %), до 90 лет — 1,7 %, до 100 лет — всего лишь 0,09 %. В России до 60 лет доживают такое же количество мужчин (52 %), а в странах Европы — 89 % [13]. Доживаемость женщин якутского региона до пожилого возраста немного ниже, чем в России — 80,2 и 81,4 %, соответственно. До 90 лет доживает 6,7 % женщин республики из 100 000 (в России — 7,6 %), до 100 лет — 0,4 % женщин (в России — 0,2 %).

Число доживающих до долголетнего возраста в Якутии за период с 1989 по 2002 г. сократилось в 1,7 раза: со 6745 до 3923 человек, соответственно, а число доживающих до 100-летнего возраста осталось на прежнем уровне (237 и 214, соответственно).

По итогам переписей населения 1989, 2002 гг. наблюдается снижение доживаемости и городского, и сельского населения в старших возрастных группах (табл. 6) как в Якутии, так и в России (за исключением 100-летних якутских женщин). Кроме того, доживаемость практически одинакова как у сельских, так и городских геронтов, за исклю-

Число доживающих до старших возрастных групп на 100 тыс. населения России и в Якутии с разделением по типу поселения (по данным таблиц смертности населения за 1989, 2002 гг.)

Регион	Возраст, лет	1989 г.		2002 г.	
		город	село	город	село
Россия	60	78 048	73 907	67 103	63 753
	90	7249	8256	4575	4216
	100	149	196	131	94
Якутия	60	75 646	71 464	64 626	64 744
	90	6018	7519	3989	3802
	100	174	240	116	293

Динамика табличных индексов долгожительства в России и Якутии для 90-летних (L_2 (%) за 1989–2005 гг.)

Регион	Год	Оба пола	Мужчины	Женщины	Город	Село
Россия	1989	105,7	54,3	131,4		
	2002	67,6	31,4	94,0	68,2	66,1
Дальний Восток	1989	75,1	39,1	99,1		
	2002	48,6	21,1	71,9	48,9	47,5
Якутия	1989	90,9	55,2	113,7		
	2002	60,7	32,5	83,1	61,7	58,7
	2005	51,4	29,3	70,6	50,7	53,4

чением 100-летних якутов, доживаемость которых на селе гораздо выше.

Табличные индексы долгожительства в Якутии

По итогам переписей 1989, 2002 гг., величины L_2 в республике меньше, чем в среднем по России, но больше дальневосточных показателей (табл. 7). За период 1989–2005 гг. величина L_2 уменьшилась по Якутии в 1,8 раза (с 90,9 до 51,4%) как у мужчин, так и у женщин, как в городской, так и в сельской местности. Более низкие величины L_2 в Якутии (1989–2002 гг.) в сравнении с Россией связаны, в первую очередь, с меньшей доживаемостью до пожилого и долголетнего возраста в регионе.

Величина L_3 в Якутии за межпереписный период (1989–2002 гг.) практически не изменилась (3,2 и 3,3%, соответственно). В сравнении с Россией и Дальним Востоком, табличные индексы долгожительства для 100-летних традиционно выше в 1,9 и 2,8 раза, соответственно (табл. 8). Основная тенденция, выявленная при анализе L_3 в Якутии: превалирование значений этого показателя у женщин и у якутов сельской местности.

Средняя продолжительность предстоящей жизни пожилого населения и долгожителей Якутии

Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни (ОППЖ) для родившихся в 2002 г. в республике находилась на уровне России и была несколько выше, чем на Дальнем Востоке (64,8; 64,8; 63,5 лет, соответственно). При рассмотрении средней продолжительности предстоящей жизни (СППЖ) отдельно по полу отмечаются более высокие в республике показатели у пожилых женщин, хотя у 90- и 100-летних эта разница минимальна (табл. 9).

По таблицам смертности за 2005 г. разница между мужчинами и женщинами в Якутии в ОППЖ такая же, как в России (58,6 и 71,6 лет в Якутии и 58,9 и 72,4 лет в России). Гендерные различия обусловлены высокими показателями смертности мужчин.

ОППЖ у городских и сельских жителей в 2002 и 2005 гг. в республике практически одинакова (64,8 и 64,7 лет в 2002 г. и 65 и 64,1 лет в 2005 г.). Однако различие в СППЖ у 90-летних более выражено в пользу сельских жителей.

Заключение

Современное демографическое развитие Якутии характеризуется постарением: растет абсолют-

Динамика табличных индексов долгожительства в России и Якутии для 100-летних (L_3 (%) за 1989–2005 гг.)

Регион	Год	Оба пола	Мужчины	Женщины	Город	Село
Россия	1989	2,0	2,1	1,9		
	2002	1,8	1,1	2,4	1,9	1,5
Дальний Восток	1989	1,8	1,2	2,0		
	2002	1,2	1,1	1,5	0,9	1,7
Якутия	1989	3,2	4,6	2,2		
	2002	3,3	1,7	4,8	1,8	4,5
	2005	2,2	0,5	4,0	1,4	4,2

Динамика средней продолжительности предстоящей жизни (СППЖ) для старших возрастных групп на каждые 100 тыс. одновременно родившихся (по данным таблиц смертности населения Якутии за 1989, 2002, 2005 гг.)

Год	ОППЖ* для родившихся, лет			СППЖ для лиц 60 лет, лет			СППЖ для лиц 90 лет, лет			СППЖ для лиц 100 лет, лет		
	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.
2002	64,8	58,9	71,7	15,4	13,0	17,5	3,4	3,2	3,5	1,5	1,4	1,8
2005	64,7	58,6	71,6	15,8	13,3	17,9	3,2	2,7	3,4	1,5	1,4	1,8
Год	ОППЖ для родившихся, лет			СППЖ для лиц 60 лет, лет			СППЖ для лиц 90 лет, лет			СППЖ для лиц 100 лет, лет		
	все население	город	село	все население	город	село	все население	город	село	все население	город	село
1989	67,5	68,0	66,3	15,4	15,3	15,6	3,4	3,1	3,9	1,5	1,5	1,5
2002	64,8	64,8	64,7	16,6	16,1	17,3	4,0	3,7	4,2	3,4	3,3	3,6
2005	64,7	65,0	64,1	15,8	15,7	16,1	3,2	2,9	3,7	1,5	1,5	1,5

* ОППЖ — ожидаемая продолжительность предстоящей жизни

ная численность пожилых (за 1959–2002 гг. — на 152 %); увеличился удельный вес геронтов (≥ 60 лет) в общей численности населения, составлявших в 1959 г. 6,4 %, а в 2002 г. — 8,3 %. Процесс старения популяции обусловлен, преимущественно, снижением рождаемости, миграционным оттоком трудоспособного населения, а также истинным абсолютным ростом пожилых лиц в регионе. При этом в демографической эволюции пожилого населения Якутии происходят два противоположно направленных процесса: увеличение абсолютного числа лиц в возрасте 60–89 лет и снижение числа долгожительской популяции в возрасте 90 лет и старше.

Демографическая ситуация в аспекте постарения в республике более благоприятна на общероссийском фоне: удельный вес геронтов в республике меньше общероссийского показателя в 2,2 раза. Однако темпы прироста пожилых лиц в республике выше, чем в среднем по стране.

Старение населения Якутии имеет гендерные особенности, которые проявляются как в абсолютных цифрах, так и в расчетных показателях старения и долгожительства (удельный вес, ИД2, ИД3, L2, L3, число доживающих, СППЖ). Численность женщин в старших возрастных группах превалирует над числом мужчин, что обусловлено сверхсмертностью мужчин в трудоспособном возрасте и меньшей продолжительностью их жизни. Более того, эти различия нарастают с каждой возрастной декадой. Только по СППЖ эта разница сглаживается в долгожительской популяции.

Различия в демографических показателях старения между городским и сельским населением в пользу сельских жителей четко выражены в абсолютной численности, в величинах переписных

индексов долгожительства. Величины табличных индексов долгожительства, СППЖ были практически одинаковы как у сельских, так и у городских жителей. Это не касается категории 100-летних, где отчетливо их преобладание в сельской местности.

Якутию было принято считать одним из очагов долголетия в России. Такое представление сложилось на основании переписей 1959, 1970 и 1979 гг. Однако, начиная с 1989 г., в республике происходил процесс значительного снижения показателей 90-летних лиц, как, впрочем, и по стране в целом, и в других очагах долголетия.

Анализ демографических показателей долгожительства отражает относительно более благоприятную ситуацию с показателями у 100-летних жителей республики. Несмотря на выраженную отрицательную динамику как в абсолютной численности, так и в уровне долгожительства, величины этих показателей для 100-летних в Якутии остаются более высокими, чем в России, сохраняя лидирующие позиции в стране.

Чем можно объяснить выраженное снижение числа долгожителей в республике с 1979 по 2002 г.? На их численность оказали влияние уровень смертности, ее структура, сроки доживаемости на фоне изменений условий жизни поколений долгожителей. По данным С. Н. Патканова [7], в 1890 г. (период рождения долгожителей 1979 г.) общий коэффициент смертности в Якутии составлял 20‰. Рождение долгожителей, зафиксированных переписью 1989 г., пришлось на период увеличения смертности: в 1897 г. общий коэффициент смертности составлял 25,4‰, в 1903 г. — 35,2‰. На поколении долгожителей 1989–2002 гг. более густо, чем на поколении долгожителей 1979 г.,

сказались социальные потрясения XX в. (события послереволюционных лет, годы Второй мировой войны, репрессии 40–50-х гг. и др.). Необходимо отметить также и более тщательную верификацию возраста долгожителей при последних переписях населения 1989 и 2002 гг., что также могло повлиять на показатель численности долгожителей. Возможно, оказало влияние ухудшение экологической среды в республике, изменение образа жизни, типа и качества питания населения [8, 15], но роль этих факторов предположительна.

Все перечисленные факты в большей или меньшей степени допустимы для объяснения выраженного снижения показателей долгожительства в Якутии с 1979 по 2002 г. Однако это, по-видимому, в полной мере не объясняет феномен резкого сокращения числа долгожителей за исторически короткий промежуток времени. К сожалению, приходится признать, что применительно к Якутии четкого представления о долгожительстве нет, так как оно не было предметом всестороннего изучения.

Литература

1. Винокурова Т. З., Федорова Е. Н. Возрастная структура населения Якутии: геодемографическое исследование. Новосибирск: Наука, 2001.
2. Воробьев В. В. Население Восточной Сибири (современная динамика и вопросы прогнозирования). Новосибирск: Наука, 1977.
3. Майнов И. И. Некоторые данные о тунгусах Якутского края // Тр. Вост.-Сиб. отдела Императорского Рос. Геогр. Обва. Иркутск, 1898.
4. Майнов И. И. Население Якутии. Л.: Изд-во АН СССР, 1927.
5. Никитин Ю. П., Татарина О. В., Черных Н. Н. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты (РАМН, Сиб. отд. Ин-т терапии). Новосибирск: Нонпарель, 1999.
6. Окладников А. П. Исторический путь народов Якутии. Якутск, 1943.
7. Патканов С. К. Статистические данные, показывающие племенной состав населения Сибири, язык и роды инородцев (на основании данных специальной разработки материалов переписи 1897 г.). СПб., 1912. Т. 1.
8. Петрова П. Г. Экология, адаптация и здоровье: особенности среды обитания и структуры населения Республики Саха / Под ред. Н. А. Агаджаняна. Якутск: НИПК «Сахаполиграфиздат», 1996.
9. Сачук Н. Н. Демография старости (рук-во по геронтологии). М., 1978. С. 411–429.
10. Сукнева С. А. Старение населения Республики Саха (Якутия): анализ и прогноз. Демографические и социально-экономические аспекты старения населения (2-е Валентьевские чтения). М.: Диалог-МГУ, 1999. Кн. 1. С. 111–117.
11. Сукнева С. А., Мостахова Т. С. Демографическое развитие региона: оценка, прогноз, политика. Новосибирск: Наука, 2002.
12. Федорова Е. Н. Население Якутии: прошлое и настоящее (геодемографическое исследование). Новосибирск: Наука, 1998.
13. Харченко В. И., Вирин М. М., Корякин М. В. и др. Старение населения России – одна из причин роста смертности от основных болезней системы кровообращения // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и история медицины. 2007. № 8. С. 8–16.
14. Шургина А. И., Сукнева С. А. Моделирование демографических процессов в Якутской АССР // Демографическое развитие Якутской АССР и совершенствование использования трудовых ресурсов. Якутск: ЯНЦ СО АН СССР, 1990. С. 62–71.
15. Экология и здоровье человека на Севере: II Межрегион. науч.-практич. конф. (тезисы). Якутск: ЯНЦ СО РАМН, 2007.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 525–534

О. В. Татарина¹, Ю. П. Никитин²

SOME DEMOGRAPHIC INDICES OF THE AGING AND LONGEVITY IN YAKUTIA

¹Yakutsk Scientific Centre, SD RAMS, 4 Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk 677000, Russia; e-mail: tov3568@mail.ru; ²Research Institute of Therapy, SD RAMS, 175/1 ul. B. Bogatkov, Novosibirsk 630089, Russia; e-mail: yuri_nikitin@iimed.ru

The basic demographic indices of the aging and longevity of population in Yakutia have been analyzed. The Sakha Republic (Yakutia) is one of the biggest regions of Russia, which occupies 18 % of the territory. Aging of population is shown as one of the main tendencies in the modern demographic development in the Republic and reflection of the world process. In spite of the extreme living conditions, Yakutia was considered to be one of the longevity centres in the country. Regarding this, the basic demographic longevity's indices for recent years were investigated in details. The decrease tendencies of longevity level have been determined in the following: among men and women, urban and rural inhabitants and in the Republic, in the whole.

Key words: demography, aging, longevity

В. Б. Бородулин

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЕДИНОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ. ЧАСТЬ I. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава, 410012 Саратов, ул. Б. Казачья, 112;
e-mail: borodulinvb@mail.ru

Ферменты, содержащие в своей структуре гем или атом цинка и фиксирующие на себе кислород, углекислый газ или их метаболиты, являются основными «молекулярными механизмами», которые направляют метаболизм на рост, дифференциацию и старение. Рост детерминирован высокой концентрацией O_2 , H^+ и HCO_3^- в цитозоле, а старение — высокой концентрацией OH^- , CO_2 , H_2O и Na^+ во внутриклеточном пространстве. Существуют регуляторы активности гем- и цинксодержащих ферментов, которые способны переключать активность данных ферментов с роста на старение. Роль подобных регуляторов может принадлежать белкам-пептидам, синтез которых определяется генетически, как синтез цепей гемоглобина в процессе онтогенеза.

Ключевые слова: гемсодержащие ферменты, гемоглобин, карбоангидраза, гипоксия, реакция Фентона, оксалаты кальция, минерализация тканей

Физиологические и генетические маркеры старения

Старение организма характеризуется рядом общих фенотипических проявлений: седыми волосами, снижением мышечной массы, уменьшением двигательной активности, ухудшением памяти, снижением остроты зрения, появлением морщин, ожирением или, напротив, «усыханием» тканей организма, деформацией костной системы и т. д.

Старение организма — это поступательный однонаправленный процесс накопления локальных качественных изменений на субклеточном, тканевом, организменном уровнях, который проявляется закономерной сменой возрастных состояний организма (метаболического, энергетического, репродуктивного, репаративного статуса).

Периферическое кровообращение характеризуется снижением скорости кровотока примерно на 70 %, а также явлениями фиброза пре- и посткапилляров, что ведет к облитерации их просвета. Величина сердечного выброса в пожилом возрасте падает (на 1 % в год за счет систолического объема) [12, 13].

Деформация грудной клетки — характерный внешний признак старения, связанный с нарушением тонуса мышц и обызвествлением реберных хрящей, что ведет к нарушению внешнего дыхания. В легких отмечается утрата альвеол, растяжение их и утончение, уменьшается эластичность легочной ткани, развивается старческая эмфизема, ухудшается альвеолярная вентиляция и развивается гипоксемия (насыщение кислородом артериальной крови снижается с 97 до 90 %) — снижается эффективность внешнего дыхания и коэффициент использования кислорода легких, повышается альвеолярно-артериальный градиент кислорода [14].

С возрастом ухудшается функция поджелудочной железы. В первую очередь страдают сосуды, затем наблюдается склероз протоков, кистозное перерождение и нарушение передвижения секрета, наблюдается гибель ацинарных клеток и междольковый фиброз, — паренхима железы может атрофироваться на 60–70 % [16].

Интенсивность возрастной дегенерации почечной паренхимы весьма велика — до 50 % нефронов и более. Утолщается базальная мембрана клубочков, развивается их дегенерация, что ведет к увеличению доли кровотока через шунты, в обход коры почки. В артериолах почки наблюдается склонность к гиалинозу. С возрастом падает экскреторная функция почек и средний кровоток.

Физиологические изменения мозга связаны со снижением и замедлением кровотока, уменьшением потребления кислорода, особенно в лобных и височных областях. Происходит снижение потребления глюкозы мозгом. Снижается количество нервных клеток. Происходит изменение регуляторных нервных центров, их метаболической и электрической активности, увеличивается содержание липофусцина, обнаруживаются признаки дистрофии и деструкции клеток.

Спинальный мозг с возрастом теряет количество мотонейронов параллельно с выраженным снижением кровотока через него. В клетках отмечается

накопление липофусцина, падает активность холинацетилтрансферазы, ацетилхолинэстеразы и АТФ для *Na* и *K* [8].

В вегетативной нервной системе морфологически отмечают снижение числа нервных элементов в тканях и их деструктивные изменения. В ганглиях одни нервные клетки деградируют, другие функционально гипертрофируются. Отмечается недостаточность синтеза ацетилхолина в старости, причем изменения эти неравномерны для разных органов и тканей. Лимитирование синтеза норадреналина в старости связывают со снижением гидроксирования дофамина. Уровень норадреналина в крови снижается (до 6 раз), что сопровождается некоторым увеличением уровня адреналина, что, в свою очередь, изменяет характер метаболического и психического ответа на стрессорные реакции [5, 22].

Масса щитовидной железы уменьшается с возрастом. Уменьшается объем фолликулов, высота тиреоидного эпителия и индекс митозов эпителиальных клеток, разрастается соединительная ткань, замедляется поглощение тканью железы йода [6].

С возрастом четко показано развитие недостаточности системы инсулиновой обеспеченности организма. Начиная с 40 лет, уровень эстрогенов снижается и сопровождается появлением неклассических форм эстрогенов [7, 9].

Синдром хронической интоксикации; синдром хронической дезадаптации; синдром клеточной дистрофии; синдром хронической усталости; синдром иммунодефицита; метаболические изменения; снижение энергообеспечения; снижение нормальных функций органов; общее снижение энергетики и функций организма, органов, клеток; изменение всех регуляторных процессов (эндокринных, нервных и др.); снижение числа локусов ДНК, снижение числа альвеол, нефронов и других органелл; снижение числа нервных и мышечных клеток; увеличение числа мутаций; увеличение числа «старых» клеток кожи, слизистых оболочек, органов; преобладание свойств «старых» клеток в общей характеристике ткани (ороговение кожи); атрофия органов и тканей; новые регуляторные взаимодействия органов и систем — вот типичные физиологические признаки старения, которые описаны в литературе [9].

В литературе описаны разные генетические маркеры, определяющие продолжительность жизни, например онкосупрессор, *p53* у мышей и ген ДНК-геликазы, приводящий к синдрому преждевременного старения и смерти у человека, существует множество и других маркеров [1, 2, 26, 27, 29–31]. В многочисленных популяционных

исследованиях показано, что некоторые гены ассоциированы (сцеплены) с «долгожительством» и, следовательно, со старением. К таковым относятся гены системы детоксикации (*GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2*, *CYP2D6*, '*CYP17*'), ответственные за метаболизм всех ксенобиотиков; гены липидного обмена; гены, отвечающие за состояние сосудов и вовлеченные в развитие атеросклероза; гены углеводного обмена (*IGF*, *rIGF*); гены, регулирующие сосудистый тонус и свертываемость крови (*ACE*, *PAN*, *PON*, *MTHFR*); некоторые гены иммунного ответа (*IFN γ* , *IL10*); ростовые факторы (*TNF α* , *TGF β*); многие онкогены; гены, контролируемые уровнем и метаболизм гормонов (*PIT1*, *PROP1*, *GHR/BR*, *CYP19*) [2–4].

Существуют «генетические» теории старения, которые объясняют прогрессивное нарастание и накопление с возрастом мутаций, приводящих к ошибкам экспрессии или прекращению работы отдельных генов [1, 2].

Существуют и такие хорошо известные теории старения, как теория оксидативного стресса и свободных радикалов (Эмануэль Н. М., 1954), митохондриальная теория старения (Линнаме К., 1989), клеточная теория старения (Хайфлик Л., Мурхед М., 1961), гипотезы нарушения спектра и функций белков, процессов гликозилирования и окисления липидов, теория нейрогуморальной дисрегуляции (Дильман В. М., 1957), а также теломерная теория старения (Оловников А. М., 1971) [1, 2].

Модельный объект старения

Возникает простой вопрос: существует ли единая причина, лежащая в основе этих разнообразных процессов и явлений? И если эта причина существует, то где искать тот морфологический субстрат, в котором, как игла Кошечья Бессмертного в яйце, прячется эта причина. Может быть, это геном клетки, в котором затаились гены старения? А может быть, это митохондрии, в которых также есть ДНК и которые принимают активное участие в процессах окислительного стресса и апоптоза? А может быть, это теломераза, которая «откусывает хвосты» поли-А у РНК, тем самым укорачивая жизнь клетки? А может быть, это маленькая, но вездесущая молекула оксида азота, регулирующая практически все процессы в организме? А может быть, это головной мозг (эпифиз или гипоталамус), управляющий процессами умирания клеток организма? Или это «лимит Хейфлика» на процес-

сы клеточного деления? А может быть, это некая мифическая органелла клетки, которая пока еще не открыта учеными, но которая уже эволюционировала до статуса биологических часов клетки и организма? А может быть, это некий протеин смерти, который ждет часа своего открытия? (рис. 1).

Возникает и еще один простой вопрос: старение — это что? Специальный эволюционный механизм, ограничивающий продолжительность жизни одной особи ради выживания популяции в целом? Или это побочный продукт эволюции, свойственный многоклеточным дифференцированным организмам? А одноклеточные «ускользают» от старения посредством деления клетки? Или старение — это стохастический процесс накопления случайных «помех» и ошибок в кибернетической иерархической системе, что приводит к рассогласованию всех ее функций? А может быть, старение — это небесное воздаяние за грехи наши земные?

Если «жизнь есть способ существования белковых тел», то, наверное, смерть — как завершение процесса старения — есть способ отрицания их существования. Вопрос за малым — за механизмом, осуществляющим процедуру этого самого отрицания.

Как бы то ни было, попробуем найти в живой природе модельный объект (что будет уже половиной дела, ибо правильная постановка вопроса в философии и правильный выбор модельного объекта в естественных науках уже есть половина сделанного дела), который не будет содержать нерв-

ных клеток, ДНК, РНК, рибосом, митохондрий, репродуктивной системы, аппарата деления клетки и прочей атрибутики, которая, как в хорошем спектакле, всегда должна присутствовать на сцене, где разыгрывается одна и та же пьеса — старение биологических систем.

Как это ни странно, такой объект существует в природе и носит название эритроцит — красная кровяная клетка. Известно, что эритроцит не содержит ядра, не имеет в своей структуре ДНК, РНК, рибосом, не имеет аппарата деления клетки, митохондрий. Эритроцит имеет примитивный обмен веществ и живет примерно 120 дней, после чего распадается на фрагменты и поглощается клетками ретикулоэндотелиальной системы. Еще более простая система — тромбоцит — является производным цитоплазмы мегакариоцита и существует несколько дней.

Эритроцит является специализированной клеткой, которая не делится, поглощает глюкозу по градиенту ее концентрации и обладает высоким сродством к кислороду. Как ни странно, вышеперечисленные признаки сближают эритроцит и нейрон — высокоспециализированную клетку нервной системы. Но существует и принципиальное отличие, а именно: зрелый эритроцит человека является безъядерной клеткой, в которой отсутствуют нуклеиновые кислоты и аппарат синтеза белка. Следовательно, в эритроцитах невозможен синтез белка и новых ферментов, поэтому можно говорить о том, что все ферменты, включая и ферменты гли-

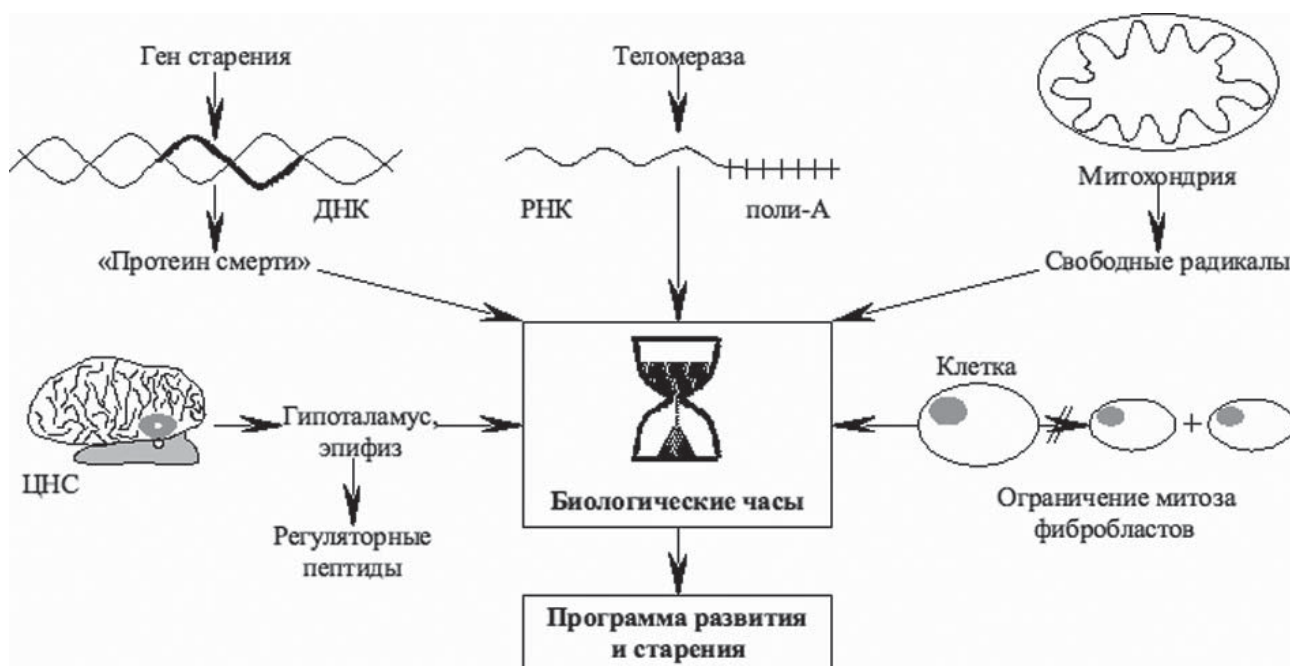


Рис. 1. Графическое представление основных теорий старения

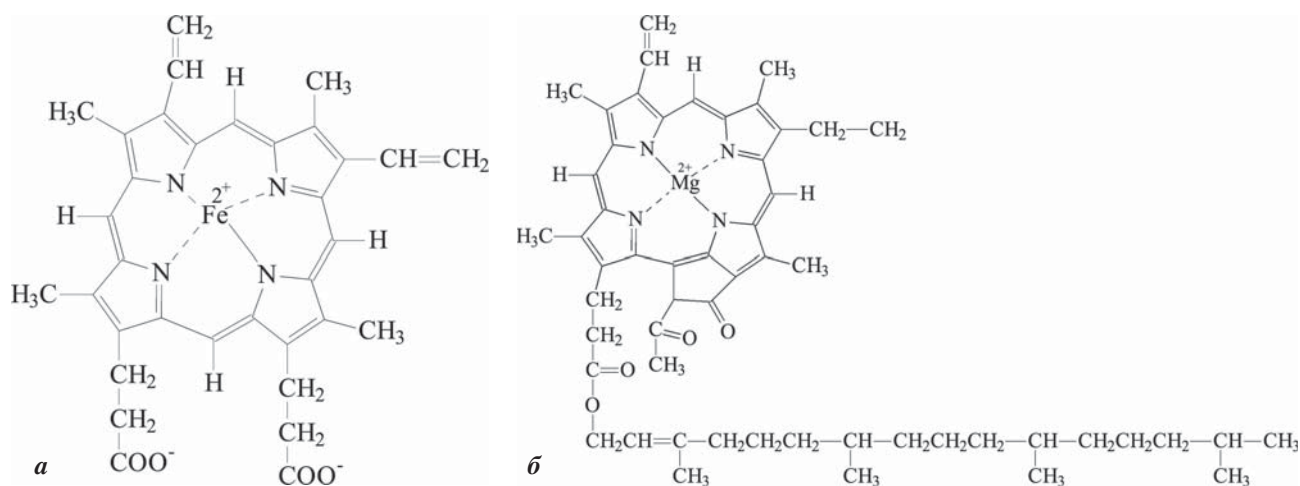


Рис. 2. Структурные формулы гема (а) и хлорофилла (б)

колиза, синтезируются на уровне нормобласта и в дальнейшем активность ферментов определяется длительностью их существования в клетке [20]. Можно утверждать и обратный тезис, что длительность существования эритроцита определяется кинетикой существования его ферментов.

Показано, что активность ферментов снижается по мере увеличения срока жизни эритроцита. Выяснено, что, начиная с 60-го дня циркуляции клетки, активность более 20 разных ферментов, находящихся в эритроците, прогрессивно снижалась [20]. В результате, нарушается гликолиз и другие метаболические пути. В этой ситуации ясно только одно, что не приходится рассуждать на тему посттранскрипционного и посттрансляционного функ-

ционирования генома в форме РНК или белковых молекул.

Эритроцит на 90 % состоит из белка гемоглобина, выполняющего функцию по связыванию кислорода и углекислого газа. В структуру гемоглобина входит очень важный элемент — гем («наследник» хлорофилла), представленный на рис. 2. Эта структура не просто повторяется в микросомах и митохондриях, а является своего рода «первородным элементом», что позволяет рассматривать гем как эволюционно более древнюю систему, на которую «наращивались» микросомальные и митохондриальные цепи (рис. 3).

Функция эритроцитов заключается в фиксации газов и их транспортировке. Микросомаль-

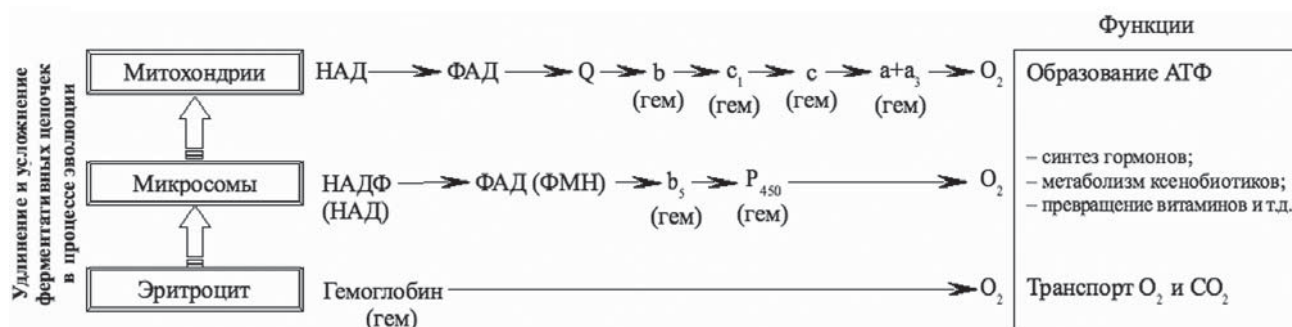


Рис. 3. Эволюционное усложнение гемсодержащих ферментативных цепей

- Q — убихинон;
- b — цитохром b;
- c — цитохром c;
- c₁ — цитохром c₁;
- a+a₃ — цитохром a-a₃;
- b₅ — цитохром b₅;
- P₄₅₀ — цитохром P₄₅₀;
- НАД — никотинамидадениндинуклеотид;
- НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат;
- ФАД — флавинадениндинуклеотид;
- ФМН — флавинмононуклеотид

ные ферменты (монооксигеназы, диоксигеназы, оксидазы) используют кислород воздуха для образования разных биологически активных веществ, для термогенеза или для обезвреживания ксенобиотиков и токсинов. Митохондрии используют кислород для синтеза АТФ — «энергетической валюты» клетки.

Обратим внимание читателя на несколько любопытных фактов. Многие признаки старения, речь о которых шла выше, могут быть объяснены нарушением функционирования систем микросом и митохондрий, в структуру которых входят ферменты, содержащие гем. В самом деле, снижение выработки АТФ в митохондриях будет влиять на все основные стороны жизни клетки, что приведет к уменьшению активности Na^+, K^+ -АТФазы, а следовательно — к торможению симпорта молекул натрия и глюкозы в клетку (увеличение концентрации глюкозы в плазме крови), к накоплению ионов натрия и воды в клетках (отек клеток); к уменьшению фосфорилирования белков-ферментов, а следовательно, и к значительному уменьшению эффективности проведения гормонального сигнала в клетку; к уменьшению активности Ca^{2+} -АТФазы и, следовательно, к торможению процессов движения клеток и процессов мышечного сокращения; к уменьшению активности H^+ -АТФазы, а следовательно, и к снижению концентрации медиаторов в везикулах синапсов; к снижению скорости проведения нервного импульса по нервным волокнам и через синапс (рис. 4).

Нарушение в работе микросом будет приводить к снижению синтеза биологически активных веществ разной природы. Приведем в качестве примера синтез из незаменимой аминокислоты фенилаланина таких соединений, как медиаторы дофамин и норадреналин; гормон стресса адреналин, вырабатываемый в мозговом слое надпочечников; тироксин — гормон щитовидной железы, влияющий на все виды обмена веществ; меланин — пигмент, придающий окраску волосам. Ферменты, участвующие в этих биохимических реакциях, являются в большинстве случаев гемсодержащими ферментами (рис. 5).

Превращение гидрофобных ксенобиотиков в гидрофильные соединения также связано с нали-

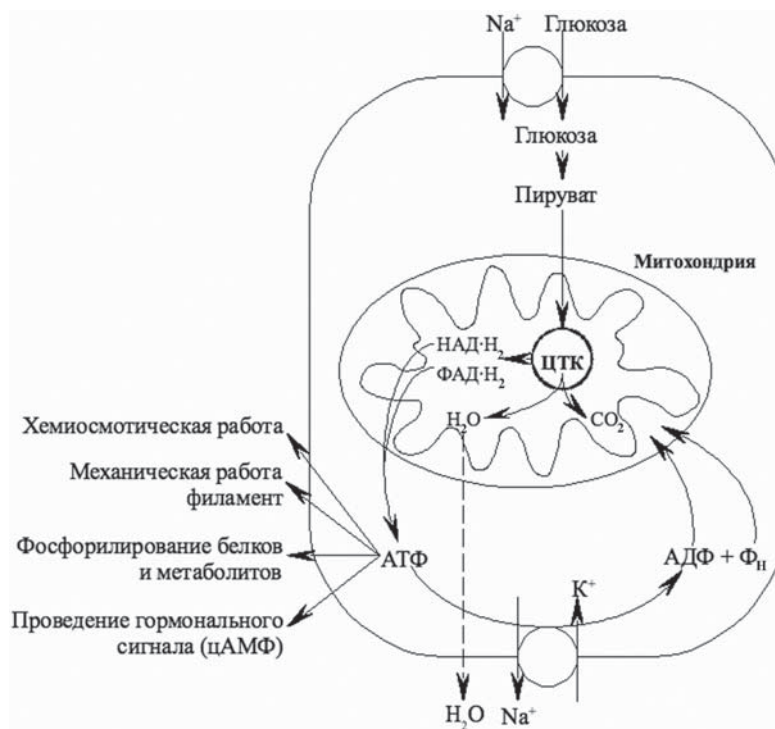


Рис. 4. Молекулярный механизм оборота глюкозы, Na^+ , воды и АТФ

чием кислорода в клетках и работой гемсодержащих ферментов микросом, а именно — с введением гидроксильной группы в структуру соединения нерастворимого в воде с помощью ферментов монооксигеназ. Накопление в клетках капель липофусцина, старческого пигмента, вероятно, обусловлено процессом концентрации гидрофобных соединений в виде своеобразных отложений из-за неспособности клеток перевести гидрофобные вещества в гидрофильные и вывести последние вместе с водой из клетки в межклеточное пространство и далее в кровь.

В микросомах клеток специализированных тканей осуществляется синтез из холестерина желчных кислот и стероидных гормонов — глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых гормонов, кальцитриола. Очевидно, что нарушение синтеза этих соединений будет приводить к нарушению всех видов обмена веществ в организме. Одновременно отсутствие утилизации холестерина по естественным метаболическим путям будет способствовать его отложению в стенках сосудов. Уменьшение концентрации в крови эстрогенов и кальцитриола будет способствовать увеличению концентрации ионов кальция в плазме крови, что будет приводить к развитию тромбозов и отложению солей в почках и желчном пузыре.

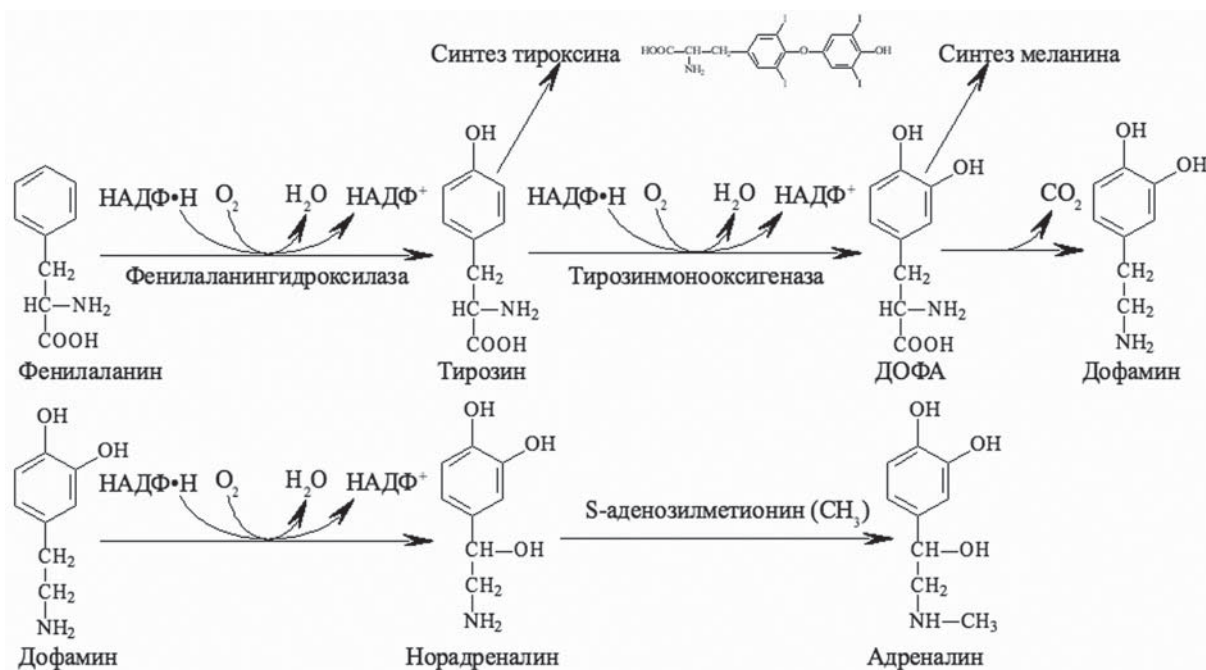


Рис. 5. Синтез биологически активных соединений из незаменимой аминокислоты фенилаланина

Нарастание в крови концентрации глюкозы будет способствовать развитию скрытых форм сахарного диабета, образованию гликированных форм гемоглобина, что, в свою очередь, будет приводить к уменьшению адсорбции кислорода на эритроцитах.

Снижение эластичности стенок сосудов, вероятно, обусловлено отложением в них холестерина, недостаточным синтезом оксипролина (рис. 6) и развитием своего рода прижизненного «трупного окоченения» гладкомышечных элементов сосудистой стенки, в основе которого лежит недостаточная выработка АТФ в гладкомышечных элементах сосудистых стенок.

Повреждение клеток миокарда может быть также объяснено снижением выработки АТФ, уменьшением вследствие этого активности Na^+, K^+ -АТФазы, накоплением ионов Na^+ и H_2O в миоцитах. Известно, что вода несжимаема и гидростатическое давление в миоцитах будет резко возрастать при их сокращении, что, в свою очередь, приведет к разрушению клеточной мембраны (рис. 7).

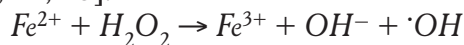
В условиях глюкозного голодания организм переходит на утилизацию кетоновых тел, которые хорошо растворяются в липидах и свободно проникают через клеточные мембраны.



Рис. 6. Синтез оксипролина

Гем — «двуликий Янус» биохимии

Выскажем предположение, что молекулы, содержащие гем, могут вступать в две основные химические реакции: каталитическое расщепление пероксида водорода и реакцию Фентона [10, 19, 23, 24, 28].



Первая реакция поставляет клетке молекулярный кислород, который расходуется на синтез АТФ или на синтез биологически активных соединений в митохондриальной цепи. Вторая реакция поставляет в клетку радикал $\cdot OH$ и ион OH^- . Таким образом, гем выступает в роли «двуликого Януса», несущего, с одной стороны, жизнь для клетки в виде кислорода, а с другой стороны, смерть в виде гидроксильного радикала или гидроксид-иона. Гидроксильный радикал является наиболее агрессивным радикалом из всех известных на сегодняшний день. Стоит напомнить читателю о том, что гидроксильные радикалы образуются при радиолизе молекул воды под действием гамма-квантов жесткого рентгеновского излучения, которое возникает, в частности, при взрыве атомной бомбы. Мутагенез и свободнорадикальная теория старения получают, таким образом, право на существование,

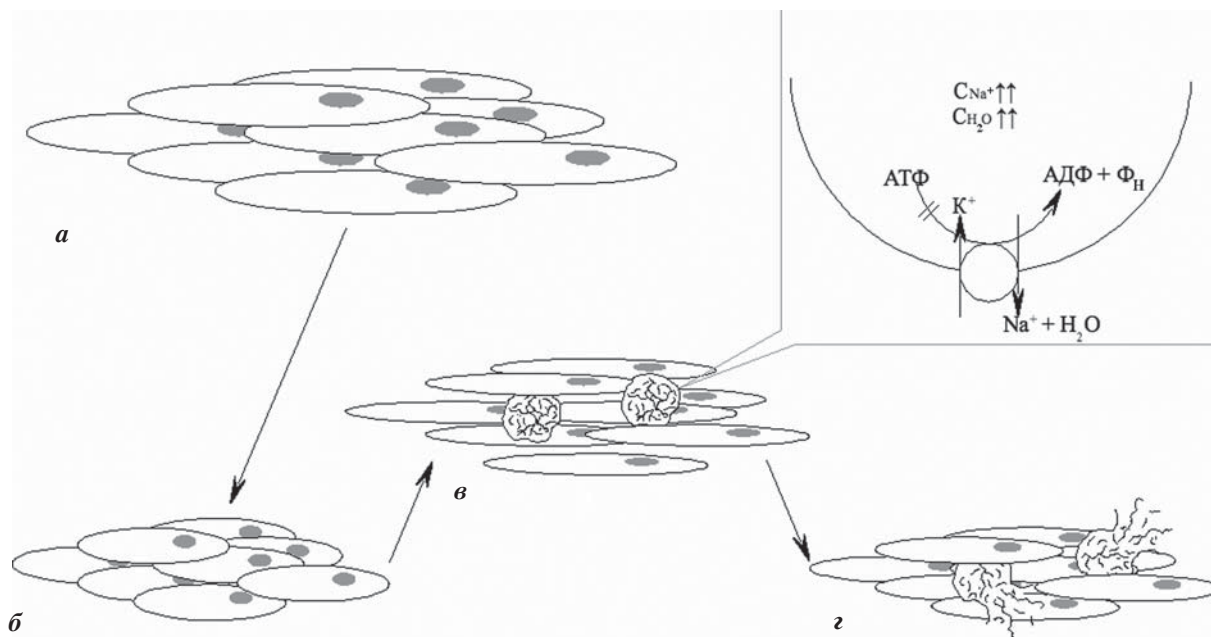


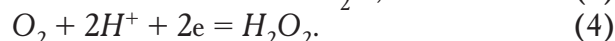
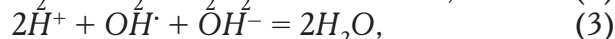
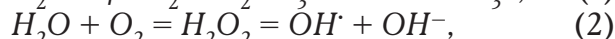
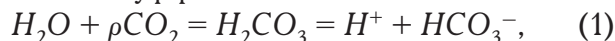
Рис. 7. Схематическое представление разрушения клеток миокарда при неработающей АТФазе: а — клеточный синцитий миокарда в норме в состоянии расслабления; б — клетки миокарда в норме в состоянии сжатия; в — клетки миокарда в состоянии растяжения; г — разрыв клеток миокарда с неработающей АТФазой в состоянии сжатия

поскольку могут быть объяснены исключительно внутренними причинами. Что касается иона OH^- , то его опасность заключается в том, что он способен вступать во взаимодействие с двухвалентными катионами с образованием нерастворимых осадков: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Если предположить, что ионы Mg^{2+} адсорбированы на полифосфатном остове ДНК, кстати, константа связывания ионов магния с фосфатами — самая большая из всех известных констант связывания лигандов с полимерами (константа диссоциации для ионов магния согласно [16] составляет $9,3 \times 10^{-2} \text{ M}$) и участвуют в нейтрализации отрицательного заряда полифосфатной цепи ДНК, то связывание этих ионов с гидроксид-ионами будет приводить к эффекту «холодного плавления» ДНК, то есть к расхождению цепей ДНК. Подобным образом гидроксид-ионы могут взаимодействовать и с основными белками — гистонами, окружающими ДНК. Расхождение цепей ДНК может служить сигналом для начала деления клетки, то есть запускать неконтролируемый извне клеточный митоз, что в дальнейшем может послужить основой для ракового перерождения клетки (рис. 8).

Концентрация протонов в клетке, вероятно, является также важным регуляторным звеном в поддержании концентрации двухвалентных катионов в цитозоле клеток на постоянном уровне. При увеличении парциального давления углекислого газа в

цитозоле клеток происходит увеличение концентрации протонов в клетках по реакции (1), что, в свою очередь, будет приводить к связыванию активных частиц — OH^\cdot и OH^- (2) — и превращению их в воду (3). Фермент карбангидраза катализирует превращение воды и углекислого газа в угольную кислоту в присутствии молекул АТФ.

Таким образом, пероксид водорода и угольная кислота являются метаболитами, сопрягающими четыре вида основных химических реакций в клеточном цитозоле, а ферменты, участвующие в их превращениях, вероятно, также принимают участие и в поддержании кислотно-основного равновесия в клетках, наряду с такими важными регуляторными системами, как гемоглибиновый, бикарбонатный и белковый буферы:



Легко заметить, что карбангидраза и гемоглибин присутствуют в матриксе эритроцита и нельзя отрицать, что, наряду с реакцией адсорбции кислорода на гемоглибин с последующей диффузией кислорода в ткани, возможна и другая реакция (4) с образованием пероксида водорода и его последующей диффузией в клетки тканей. Эти два умозаключения основаны на экспериментальных фактах [23]. При отсутствии восстановителей пероксид

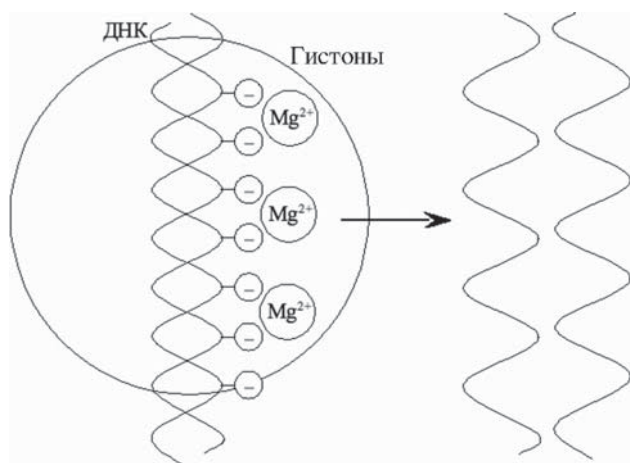


Рис. 8. Расплетение нитей ДНК из-за электростатического отталкивания их полифосфатных цепей, несущих отрицательный заряд («холодное плавление ДНК» происходит в присутствии OH^- или OH^\cdot радикалов, которые способны взаимодействовать с ионами магния или белками-гистонами, несущими положительный заряд в своей структуре)

водорода стабилен (его полупериод существования при 37°C составляет 10–100 с) и из-за своей незаряженной структуры воспринимается клеткой как молекула воды [23]. Поставлять протоны и электроны в реакцию (4) может НАДФ $\cdot\text{H}_2$, который образуется в пентозном цикле в матриксе эритроцита и может расходоваться не только на восстановление глутатиона в глутатионредуктазной реакции. Нельзя исключить возможность разрушения пероксида водорода каталазой, содержащейся в эритроцитах, с последующим образованием молекулярного кислорода и его диффузией в клетки тканей организма. Вполне возможно, что функцию каталазы может выполнять и гемоглобин эритроцита.

Таким образом, мы предлагаем расширить функции гемоглобина и посмотреть на этот белок с точки зрения возможности его участия в ферментативном катализе.

Высказывается также предположение о том, что в оксигемоглобине и оксимоглобине один электрон переносится с железа на кислород [19]. При этом HbO_2 рассматривался как низкоспиновый Fe(III) -комплекс с супероксиданионрадикалом ($\text{O}_2^{\cdot-}$). В этой модели HbO_2 и MbO_2 имеют по два неспаренных электрона, один из которых локализован на атоме железа, а другой — на кислороде. Диамагнетизм комплекса возникает в результате спинового взаимодействия неспаренных спинов, расположенных на соседних атомах. Перенос элек-

тронов от металла к кислороду был подтвержден данными спектроскопии ЭПР для обратимого связывания кислорода с разными комплексами кобальта, включая кобоглобин [19].

Расчет по методу молекулярных орбиталей и анализ экспериментальных данных, полученных при исследовании эффекта Мёссбауэра, свидетельствуют в пользу предположения о переносе электронов в HbO_2 от железа к кислороду. Из данных расчета молекулярных орбиталей следует, что переносится 0,5–1,0 единица электронной плотности и образуется супероксиданион [19].

Н. В. Gray [28] проанализировал супероксидную модель оксигемоглобина, основываясь на положении супероксиданиона в спектрохимическом ряду, и высказал предположение, что присоединение кислорода сопровождается переносом двух электронов от железа к кислороду и образованием семикоординированного Fe(IV) -комплекса с O_2^- [18].

Карбоангидраза является еще одним «знаковым» ферментом эритроцита. Расчеты, основанные на учете физиологических факторов, таких как время циркуляции крови по капиллярам легочных альвеол, первоначально подтверждали полную недостаточность скорости самопроизвольного (без катализатора) установления равновесия между HCO_3^- и CO_2 для необходимого освобождения эритроцитов от углекислого газа за один проход капилляров. Те же расчеты предсказывали быструю гибель организма при полном ингибировании карбоангидразы. Однако существуют данные, которые говорят о менее катастрофических последствиях [25]. Ясно, что карбоангидраза играет наиболее значительную роль в быстром установлении равновесия HCO_3^- и CO_2 [21].

Карбоангидраза играет важную роль и в других тканях — почках, поджелудочной железе, желудке, где она косвенно участвует в транспорте ионов. Ее роль в этих процессах заключается в том, что она катализирует реакции с освобождением или поглощением ионов H^+ или OH^- . Эти ионы участвуют в разных клеточных транспортных процессах, которые могут заканчиваться секрецией бикарбоната (поджелудочная железа) или соляной кислоты (желудок).

Изофермент С карбоангидразы присутствует в эритроцитах человека и обезьяны в гораздо меньших количествах, чем изофермент В, однако первый намного активнее. Удельная активность, выраженная в единицах, равных количеству фермента, необходимого для гидратации 1 мкмоль CO_2

в 1 мин при 25 °С, составляет 44 000 ед/мг белка для В-формы и 1300000 ед/мг белка для С-формы [19]. Последняя цифра соответствует числу оборотов $6 \times 10^5 \text{ с}^{-1}$ или $3,6 \times 10^7 \text{ мин}^{-1}$. Это позволяет считать гидратацию CO_2 карбоангидразой самой быстрой из всех известных ферментативных реакций. Если активность карбоангидразы будет снижаться с течением времени, то этот процесс будет приводить к накоплению углекислого газа в эритроците, а следовательно, и к нарушению функции красной кровяной клетки.

Вообще, следует отметить, что функционирование эритроцита не сводится только к фиксации газов на гемоглобине и к пассивному переносу кислорода от легких к тканям и, наоборот, углекислого газа — от тканей к легким [12].

Гемоглобин, карбоангидраза, гексокиназа, глутатионредуктаза, каталаза и АТФаза могут являться теми ключевыми ферментами, которые и определяют продолжительность жизни эритроцита [17, 21].

«Газовые законы» жизни и смерти

Мы подходим к самому главному, читатель, — к смерти эритроцита. Известно, что примерно через 120 дней эритроцит превращается в сфероцит и разрушается в трабекулярных сетях селезенки под действием давления крови, так как эритроцит увеличивается в размерах и не способен проникнуть сквозь ячейки трабекулярных сетей селезенки. Увеличение в размерах происходит из-за увеличения воды в эритроците, которое является следствием увеличения концентрации ионов натрия в матриксе эритроцита. Известно, что вода следует за натрием пассивно по градиенту его электростатического поля. Избыток ионов натрия откачивается Na^+, K^+ -АТФазой. Следовательно, можно предположить, что со временем выходит из строя Na^+, K^+ -АТФаза. Однако никаких серьезных экспериментальных данных в пользу этого допущения не существует в настоящее время. Кроме Na^+, K^+ -АТФазы, в мембране эритроцита обнаруживаются Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФазы, которые регулируют концентрацию данных ионов внутри эритроцита. Итак, если все без исключения АТФазы работают исправно, то, возможно, существует механизм, уменьшающий концентрацию ионов кальция и магния внутри эритроцитов, вследствие чего происходит компенсаторное увеличение концентрации ионов натрия внутри клеток с последующим увеличением притока воды в эритроцит. На

роль такого механизма может претендовать реакция Фентона (см. рис. 8), поскольку образующиеся в ходе этой реакции ионы OH^\cdot могут связывать ионы магния и кальция в нерастворимые гидроксиды. Остается открытым вопрос о ферментах, способных разлагать перекись водорода по реакции Фентона. Возможно, на эту роль может претендовать каталаза эритроцитов или гемоглобин при особых условиях внутри клетки или при действии особых регуляторов.

С другой стороны, накопление в эритроцитах углекислого газа будет приводить к образованию нерастворимых солей — CaCO_3 и MgCO_3 , которые будут «зашлаковывать» эритроцит.

Кроме того, показано, что к 80-му дню циркулирования эритроцитов содержание метгемоглобина в клетках достигает 8%, одновременно к этому же времени происходит снижение содержания АТФ и накопление АДФ при нарастании концентрации ионов натрия в матриксе эритроцита [20]. Увеличивается и концентрация гликированного гемоглобина, что указывает на ухудшение процессов использования глюкозы клеткой.

Следует также обратить внимание на еще один любопытный факт: последовательное включение и выключение генов, ответственных за синтез разных типов гемоглобиновых белковых молекул. На взгляд автора, это является одним из хрестоматийных примеров автономной регуляции генетической активности. Известно, что белковые цепи гемоглобина взрослых появляются сразу после рождения, а до этого происходит последовательное включение генов α -, ϵ -, λ -, β - и γ -цепей. При этом разные гены белковых цепей гемоглобина остаются активными в течение разных промежутков времени: ϵ — в течение 2 мес, γ — в течение 8 мес, β — в течение жизни, начиная с рождения. Предполагают, что фактором, определяющим последовательное включение и выключение генов, ответственных за синтез разных типов гемоглобина, является уровень концентрации кислорода и углекислого газа, поступающих к плоду через плаценту [11].

Автор высказывает точку зрения, что основными регуляторами процессов развития и старения организмов также являются газы — кислород и углекислый газ или их основные производные (рис. 9). В самом деле, плод в условиях гипоксии вырабатывает гемоглобин, имеющий меньшее сродство к кислороду, что позволяет более эффективно его использовать. Одновременно в условиях той же гипоксии происходит бурный рост плода и всех его тканей, что указывает на эффективное исполь-

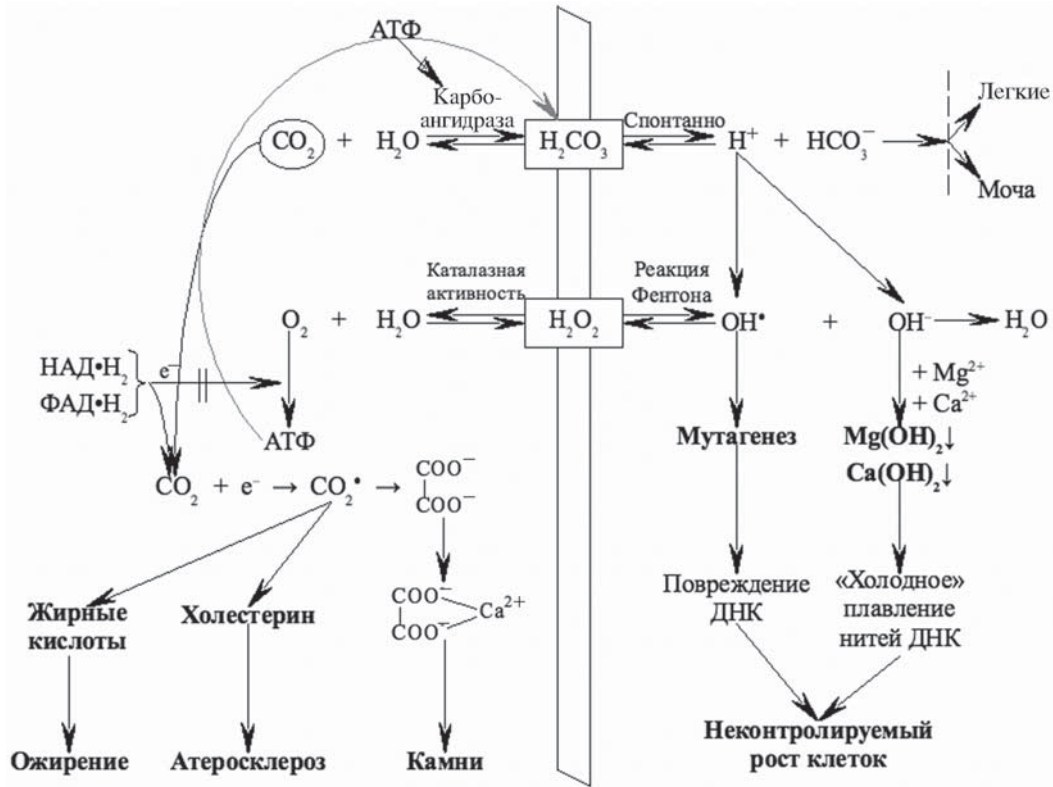


Рис. 9. Регуляторные механизмы с участием H_2CO_3 и H_2O_2

зование углекислого газа в качестве строительного материала и основного регулятора ферментативных реакций. Ничего удивительного в этом нет, поскольку миллионы лет живые организмы развивались в условиях гипоксии и смогли приспособиться к высокой концентрации углекислоты в атмосфере планеты.

Дальнейший рост организма происходит уже в условиях оксигенации и продолжается до момента окончания интенсивного роста организма. Нервная ткань смогла сформироваться, высокодифференцироваться и функционировать только в условиях оксигенации, на что указывает повышенная чувствительность нервных клеток к кислороду. Здесь лежит ключ к пониманию того, почему нейрон не делится и никогда не становится раковой клеткой, в отличие, например, от глиальных клеток, которые окружают тот же самый нейрон. Этого не происходит потому, что нейрон облигатно зависит от кислорода и, следовательно, именно молекулярный кислород является тем мессенджером, который участвует в дифференциации нервной ткани и регулирует (ингибирует) процессы клеточного деления, в отличие от клеток эпителия и соединительной ткани, метаболизм которых облигатно не зависит от кислорода.

После окончания роста организм вновь переключается на анаэробный тип метаболизма с использованием углекислоты в качестве и субстрата, и регуляторного мессенджера, а кислород утилизируется по особым метаболическим путям. С этого момента и начинается собственно процесс старения. Такие вот «газовые законы» жизни и смерти. Метаболические механизмы данных процессов детально разбираются в следующих разделах.

Вышеизложенное позволило автору взять на себя смелость сформулировать следующие постулаты.

1. Существуют регуляторы активности гем- и цинк- (карбоангидраза в первую очередь) содержащих ферментов, которые способны переключать активность данных ферментов с роста на старение: рост — это избыточная концентрация O_2 , H^+ и HCO_3^- в цитозоле, а старение — это избыточная концентрация OH^- , CO_2 , H_2O и Na^+ в клеточном цитозоле (см. рис. 9). Роль подобных регуляторов может принадлежать белкам-пептидам, синтез которых определяется генетически, как синтез цепей гемоглобина в процессе онтогенеза.

2. Ферменты, содержащие в своей структуре гем или атом цинка и фиксирующие на себе кислород, углекислый газ или их метаболиты, являются основными молекулярными механизмами, которые

направляют метаболизм на рост, дифференциацию и старение. Старение — это гипоксия с реакцией Фентона + минерализация тканей с участием CO_2 .

3. Развитие, дифференциация и разные темпы старения тканей организма определяются их (тканей) разной чувствительностью, включая и генетическую, к кислороду, углекислому газу или их метаболитам, концентрация которых в цитозоле клеток может определять сценарий развития и гибели клеток и тканей.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.
3. Баранов В. С., Хавинсон В. Х. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. СПб.: Фолиант, 2001.
4. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000.
5. Биология старения. Сер. «Руководство по физиологии». АН СССР. Л.: Наука, 1982.
6. Виленчик М. М. Молекулярные механизмы старения. М.: Наука, 1970.
7. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. ИСА РАН. М.: Наука, 1990.
8. Дильман В. М. Старение, климакс, рак. М., 1968.
9. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подкозлин А. А. Старение: механизмы и пути преодоления. М., 1997.
10. Зубарев В. Е. Метод спиновых ловушек: применение в химии, биологии и медицине. М.: Изд-во МГУ, 1984.
11. Канунго М. Биохимия старения (пер. с англ.). М.: Мир, 1982.
12. Коган А. Х., Грачев С. В., Елисеева С. В. Модулирующая роль CO_2 в действии активных форм кислорода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
13. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1976.
14. Корнева Е. А., Шекоян В. А. Регуляция защитных функций организма. Л.: Наука, 1982.
15. Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б. Классификация, анализ и применение индикаторов биологического возраста для прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни // Физиол. чел. 1995. № 6. С. 42–46.
16. Кулаев И. С., Вагабов В. М., Кулаковская Т. В. Высокомолекулярные неорганические полифосфаты: биохимия, клеточная биология, биотехнология. М.: Научный мир, 2005.
17. Меерсон Ф. З. Стресс, адаптация и профилактика. М.: Наука, 1986.
18. Неорганическая биохимия / Под ред. Г. Эйхгорна (пер. с англ.). М.: Мир, 1978. Т. 1.
19. Неорганическая биохимия / Под ред. Г. Эйхгорна (пер. с англ.). М.: Мир, 1978. Т. 2.
20. Осипов А. Н., Азизова О. А., Владимиров Ю. А. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. 1990. Т. 31–С. 180–208.
21. Рябов С. И., Шостка Г. Д. Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза. Л.: Медицина, 1973.
22. Сергеева М. Г., Варфоломеева А. Т. Каскад арахидоновой кислоты. М.: Нар. образование, 2006.
23. Титов С. А., Крутько В. Н. Современные представления о механизмах старения (обзор) // Физиология человека. 1996. № 2. С. 118–123.
24. Хавинсон В. Х., Баринин В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
25. Aruoma O. I. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease // JAOCs. 1998. Vol. 75. № 2. P. 199–212.
26. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity // Scient. World. J. 2002. Vol. 2. P. 339–356.
27. Graham E., Rodwell J., Sonu R. et al. The transcriptional profile of aging in the human kidney // PLOS Biology. 2004. Vol. 2. № 12. P. 1–23.
28. Gray H. B. Bioinorganic Chemistry, Advances in Chemistry Series, Washington, D. C. American Chemical Society, 1971. P. 365.
29. Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage // Clin. Chem. 1995. Vol. 41. № 12. P. 1819–1828.
30. Hekimi S., Guarente L. Genetics and specificity of aging process // Science. 2003. Vol. 299. P. 1353–1354.
31. Olshansky S. J. Future. The longevity dividend // The Scientist. 2006. Vol. 20. P. 28–35.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 535–545

V. B. Borodulin

BIOCHEMICAL BASIS OF THE SINGLE THEORY OF AGING. PART I. THE MAIN REGULATIONS

State Medical University, 112 B. Kazachya ul., Saratov 410012, Russia; e-mail: borodulinvb@mail.ru

This article includes new point of view on the nature of the aging processes. Molecular oxygen, carbon dioxide and their derivatives act as aging control molecules. Perhaps some molecules such as heme- and zinc-contained enzymes are involved in the aging process. Different tissues have different sensitivities to molecular oxygen and its derivatives. Aging is the processes of the hypoxia with Fenton reaction and tissue mineralization by carbon dioxide action.

Keywords: hemecontaining enzymes, hemoglobin, carbonic anhydrase, hypoxia, Fenton reaction, calcium oxalate, tissue mineralization

А. В. Макрушин

ЭНДОГЕННОЕ ОСЛАБЛЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА БИОСИСТЕМ

Институт биологии внутренних вод РАН им. И. Д. Папанина, 152742 Ярославская обл., пос. Борок;
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

Если потенциально бессмертные биосистемы разного уровня эволюционируют в благоприятных условиях, то у них возникает свойство ослаблять гомеостаз из-за внутренних причин. Это происходит потому, что естественный отбор благоприятствует тем из них, у которых специализация элементов уже. Сужение их специализации делает смерть биосистем неизбежной.

Ключевые слова: старческая инволюция, биоразнообразии, эволюция надорганизменных биосистем, общественные насекомые

Старение, или эндогенное ослабление гомеостаза, ускоряя смену поколений, делает приспособление вида к среде более быстрым. Что было причиной возникновения этой адаптации и каким образом она сформировалась? Закономерности эволюции особи — частные проявления общесистемных закономерностей. Из-за эндогенного ослабления гомеостаза прекращают свое существование биосистемы не только организменного, но и более высоких уровней. Поэтому для поиска ответа на поставленные вопросы представляет интерес сопоставление хода формирования свойства из-за внутренних причин ослаблять гомеостаз у надорганизменных биосистем (биоценозов и колоний общественных насекомых) и у организмов. Этому сопоставлению посвящена статья.

У биоценозов (сообществ приспособившихся к совместной жизни видов растений, животных, грибов и микроорганизмов) разрушительные процессы эндогенного происхождения приводили к глобальным вымираниям в прошедшие геологические эпохи. Глобальным вымираниям предшествовал рост числа видов в биоценозах, то есть усложнение строения этих биосистем. Сначала увеличение биоразнообразия укрепляло гомеостаз биоценозов, но затем начинало его снижать. Происходило это потому, что чем больше видов становилось в биоценозе, тем уже становилась их специализация, а с сужением специализации способность видов противостоять повреждающим воздействиям уменьшалась. Гибель малоустойчивых видов создавала

брешу в гомеостазе биоценозов, через которые проникали чуждые им виды. Они вызывали разрушения биоценозов, приводившие в некоторых случаях к глобальным вымираниям. Но не внешние воздействия были причиной прекращения их существования. Они лишь подталкивали их к гибели, которая была следствием произошедшего в ходе эволюции и имевшего приспособительное значение изменения их структуры [2, 4].

Предками общественных насекомых были виды, особи которых жили врозь. В их популяциях не было надорганизменных структур, прекращавших свое существование по внутренним причинам. Такие структуры — колонии — появились после перехода к общественному образу жизни и специализации особей. У шмелей, ос и некоторых видов термитов в колонии только одна способная откладывать яйца самка — царица. Колония этих видов существует, пока царица жива. Когда она погибает, отмирание бесплодных рабочих особей становится некомпенсируемым, и колония постепенно сходит на нет [5]. Состарившаяся царица прекращает свое существование из-за внешних воздействий. Но не они причина ее гибели, а возрастное ослабление ее гомеостаза. Причина же прекращения существования колонии — узкая специализация особей, делающая царицу незаменимой. Таким образом, свойство биоценозов и колоний насекомых ослаблять гомеостаз по внутренним причинам обусловлено сужением специализации элементов, из которых эти биосистемы построены.

Теперь обсудим, каким образом у биоценозов и колоний формировалось свойство по внутренним причинам ослаблять гомеостаз, то есть каким образом сужалась специализация элементов этих биосистем. Это свойство существующих биоценозов и колоний насекомых было достигнуто путем естественного отбора. Его единицами были не только особи, но и биосистемы надорганизменного уровня [7–9]. Все более дробное разделение функций между видами биоценоза и между особями колонии

позволяло этим биосистемам включать в сферу своей жизнедеятельности дополнительные материалы и источники энергии. Благодаря этому их метаболизм становился интенсивнее. Проще устроенные биоценозы и колонии, специализация элементов у которых была шире, использовали ресурсы среды менее полно. Их метаболизм был менее интенсивным. Они, конкурируя с более сложно устроенными биоценозами и колониями, постепенно уступали им свои позиции и исчезали с лица Земли. Сужение специализации элементов биосистемы — процесс эндотермический, поэтому условием его прохождения было обилие в среде ресурсов и возможность их использования.

Но сужение специализации элементов биоценозов и колоний увеличивало зависимость этих биосистем от сохранности каждого из них. Элементы проще устроенных биоценозов и колоний полифункциональны и взаимозаменяемы, так как они менее специализированы. Благодаря этому надежность существования просто устроенных биоценозов и колоний выше, чем сложно устроенных [1, 3]. Биосистемы, достигшие высокой сложности и состоящие из большого числа высоко специализированных элементов, как писал еще в XIX в. К. Н. Леонтьев [6], неизбежно со временем разрушаются. Таким образом, происходившее в процессе эволюции биоценозов и колоний насекомых сужение специализации элементов, укреплявшее гомеостаз этих биосистем и делавшее их функционирование более интенсивным, стало причиной и ограниченности срока их существования. Свойство биоценозов и колоний насекомых разрушаться по внутренним причинам — естественное следствие эволюции, протекавшей при благоприятных условиях.

Свойство организма разрушаться по внутренним причинам обусловлено тоже сужением специализации элементов, из которых он состоит. Логика событий, приведших к тому, что организм на определенном этапе развития стал ослаблять гомеостаз, была та же, что и у надорганизменных биосистем. Первые на Земле *Metazoa* были, вероятно, потенциально бессмертны. Это предположение основано на том, что многие современные самые низко интегрированные беспозвоночные от старости не умирают. Сужение специализации клеток давало организму возможность побеждать в борьбе за существование, так как интенсифицировало его функции и укрепляло гомеостаз. Но оно же делало его клетки уязвимее. Поэтому с повышением сложности строения особи возник механизм старческой инволюции, который стал ограничивать продолжительность жизни.

Литература

1. Арнольд В. И. Теория катастроф. 2-е изд. Сер. «Новые идеи в естествознании». М.: Изд. МГУ, 1983.
2. Барсков И. С., Жерихин В. В., Раутиан А. С. Проблема эволюции биологического разнообразия // Журн. общ. биол. 1996. Т. 57. № 2. С. 14–39.
3. Букварева Е. Н., Алещенко Г. М. Схема усложнения биологической иерархии в случайной среде // Успехи соврем. биол. 1997. Т. 117. № 1. С. 18–32.
4. Жерихин В. В. Избранные труды по палеоэкологии и филогенетике. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2003.
5. Кипятков В. Е. Мир общественных насекомых. Л.: Изд. ЛГУ, 1991.
6. Леонтьев К. Н. Цветущая сложность. Избранные статьи. М.: Мол. гвардия, 1992.
7. Goodnight Ch. J. Heritability at the ecosystem level // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 17. P. 9365–9366.
8. Swenson W., Wilson D. S., Elias R. Artificial ecosystem selection // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 16. P. 9110–9114.
9. Wilson D. E. Evolutionary biology: struggling to escape exclusively individual selection // Quart. Rev. Biol. 2001. Vol. 76. № 2. P. 199–205.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 546–547

A. V. Makrushin

ENDOGENIC HOMEOSTASIS DECREASE IN BIOSYSTEMS

I. D. Papanin Institute of Biology of Inland Waters, RAS, 152742 Borok, Yaroslavl'skaya obl.;
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

If potentially immortal biosystems of different levels evolve under favourable conditions they acquire the property to decrease the homeostasis due to their interstice reasons. It occurs because the natural selection favours the biosystems of narrower specialization of elements. Narrowing of specializations of elements makes the biosystems existence inevitable.

Key words: *old age involution, biodiversity, evolution of above-organism biosystems, social insects*

Н. Д. Гончарова¹, В. Ю. Маренин¹, Т. Э. Оганян¹, А. В. Шмалый¹, Т. Н. Богатыренко²,
Л. С. Козина³, В. М. Прокопенко⁴

СТРЕСС, СТАРЕНИЕ, ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА И НАДЕЖНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ЗАЩИТЫ

¹ ГУ НИИ медицинской приматологии РАН, 354376 Сочи–Адлер, Веселое-1; e-mail: marvic777@rambler.ru;

² Институт проблем химической физики РАН, 142432 Московская обл., Ногинский район, г. Черноголовка; e-mail: btn@icp.ac.ru; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: milakozina@mail.ru; ⁴ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e-mail: vmp47@mail.ru

Целью нашего исследования явилось изучение возрастных изменений реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и эритроцитарной антиоксидантной ферментной системы в ответ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие у лабораторных приматов. Десять молодых (6–8 лет) и десять старых (20–26 лет) самок макак резусов были подвергнуты острому психоэмоциональному стрессовому воздействию (двухчасовой нежесткой иммобилизации в метаболических клетках) в 15.00 ч. Концентрацию кортизола в плазме периферической крови, продуктов перекисного окисления липидов (TBARS), а также активность супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы (GR) и глутатион-S-трансферазы в эритроцитах крови измеряли до стрессового воздействия и через 30, 60, 120, 240 мин и через 24 ч после начала стрессового воздействия. Было обнаружено, что у молодых обезьян активность SOD снижается в ответ на стрессовое воздействие, в то время как у половины старых обезьян увеличивается. У молодых животных был выявлен также существенно более высокий подъем активности GR и уровня кортизола в ответ на иммобилизацию, по сравнению со старыми животными. Уровень TBARS практически не изменялся в ответ на стрессовое воздействие у молодых животных, в то время как у старых обезьян увеличивался. На основании полученных данных мы пришли к заключению, что выявленные возрастные изменения в реакции эритроцитарной антиоксидантной ферментной системы и ГГАС на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие могут быть важными факторами возрастного повреждения функционирования эритроцитов и надежности транспорта кислорода к тканям.

Ключевые слова: психоэмоциональный стресс, старение, кортизол, надежность антиоксидантной ферментной защиты

Ряд клинических и экспериментальных данных указывает на существование нарушений в адаптивной способности стареющего организма к экстремальным воздействиям. Однако механизмы этих расстройств еще не ясны. Ведущая роль в этом феномене отводится возрастным нарушениям в функционировании гипоталамо-гипофизарно-

адреналовой системы (ГГАС) [17, 22]. Однако практически отсутствуют сведения о характере функционирования антиоксидантной ферментной системы (АФС) эритроцитов в условиях стресса и особенностей ее стресс-реакции в старом возрасте. В то же время возрастные изменения в надежности АФС, неизбежно приводящие к изменениям в эритроцитах уровня активных форм кислорода (АФК) и активизации интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ), могут приводить к нарушениям подвижности эритроцитов и надежности транспорта кислорода у старых индивидов в условиях экстремальных воздействий. Целью настоящего исследования явилось изучение возрастных изменений реакции ГГАС и эритроцитарной АФС в ответ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие.

Материалы и методы

В экспериментах были использованы 10 молодых половозрелых (6–8 лет) и 10 старых (20–26 лет) здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*). Животные обычно содержались группами в вольерах либо клетках, а на время эксперимента были отсажены в индивидуальные метаболические клетки в комнату с контролируемой температурой (20–25 °С) и контролируемым освещением (с 06.00 до 18.00 ч). Масса тела животных колебалась от 4,7 до 6,8 кг и составляла, в среднем, 5,1±0,3 кг у молодых животных и 5,3±0,3 кг у старых. Все эксперименты были проведены в период с июня по сентябрь, когда для самок макак резусов не характерны овариально-менструальные циклы. До начала собственно эксперимента животные в течение 4 нед проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия образцов крови.

Животные обеих возрастных групп в послеполуденное время (15.00 ч) подвергались острому психо-

эмоциональному стрессовому воздействию — мягкой иммобилизации в метаболических клетках в течение 2 ч. Процедура иммобилизации была описана ранее [12]. Образцы крови были взяты до начала иммобилизации (0) и через 30, 60, 120, 240 мин и 24 ч после. Все образцы крови были взяты из локтевой либо из бедренной вены животных натошак с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Образцы крови немедленно центрифугировались при 2000 g и +4 °C. Плазма и эритроциты отделялись друг от друга и хранились при -70 °C. Эритроциты подвергали гемолизу и гемолизаты сразу же после приготовления использовали для определения активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (EC 1.15.1.1, SOD, Cu, Zn-SOD), глутатионпероксидазы (EC 1.11.1.9, GSH-Px), глутатионредуктазы (EC 1.6.4.2, GR) и глутатион-S-трансферазы (EC 2.5.1.18, GST). Активность SOD была измерена с помощью модифицированного полярографического метода [20]. Активности GSH-Px, GR, GST были измерены кинетическими спектрофотометрическими методами [19]. Эритроциты оценивали также на содержание продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) [14].

В образцах плазмы крови иммуноферментным методом определяли содержание кортизола (F) с помощью стандартных коммерческих наборов (Alkor Biotechnologies, Санкт-Петербург, Россия). Коэффициент вариации для значений кортизола, полученных в пределах одной и разных реакций, не превышал 10 %.

Экспериментальные данные в таблицах и на рисунках представлены как средние арифметические значения и средняя квадратичная ошибка ($M \pm m$). Статистические сравнения циркадных и возрастных различий были проведены с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

Активность антиоксидантных ферментов и коры надпочечников, а также динамика про-

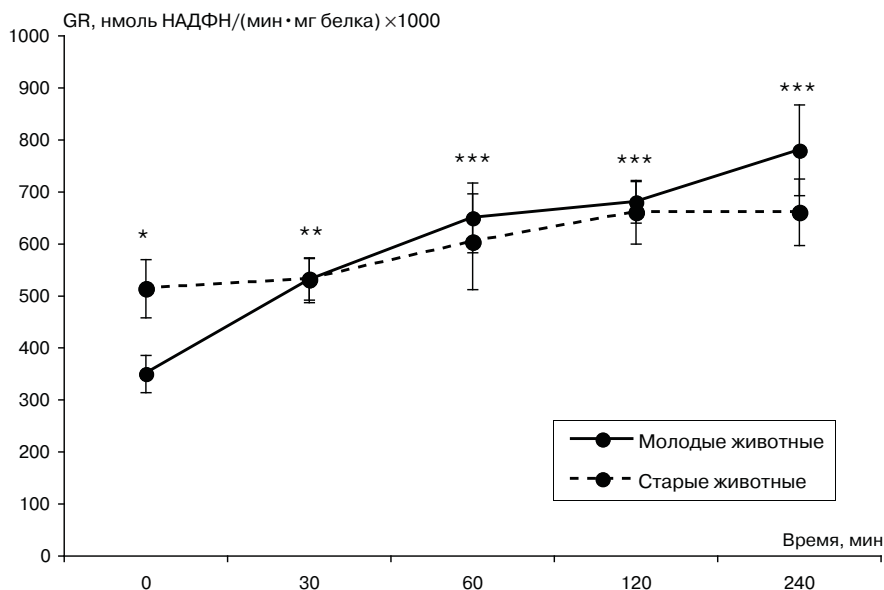


Рис. 1. Динамика активности GR в эритроцитах крови у молодых и старых животных в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm m$

* $p < 0,05$ — возрастные различия; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям GR до начала иммобилизации (0 мин) у молодых животных

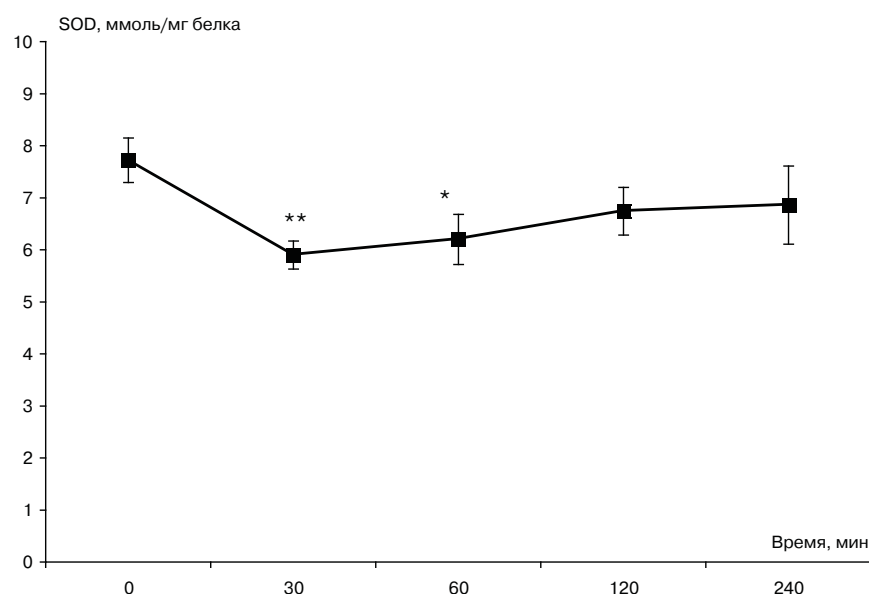


Рис. 2. Динамика активности SOD в эритроцитах крови у молодых самок макаков резусов в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm m$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по отношению к SOD до начала иммобилизации (0 мин)

дуктов ПОЛ у молодых самок макаков резусов в условиях острого психоэмоционального стресса. Наиболее выраженным изменениям в ответ на стрессовое воздействие подвергалась активность GR и SOD. У молодых животных активность GR значительно увеличивалась через 30, 60, 120 и 240 мин после начала стрессового воздействия (рис. 1). В отличие от GR, активность SOD в ответ на стрессовое воздействие, наоборот, снижалась (рис. 2).

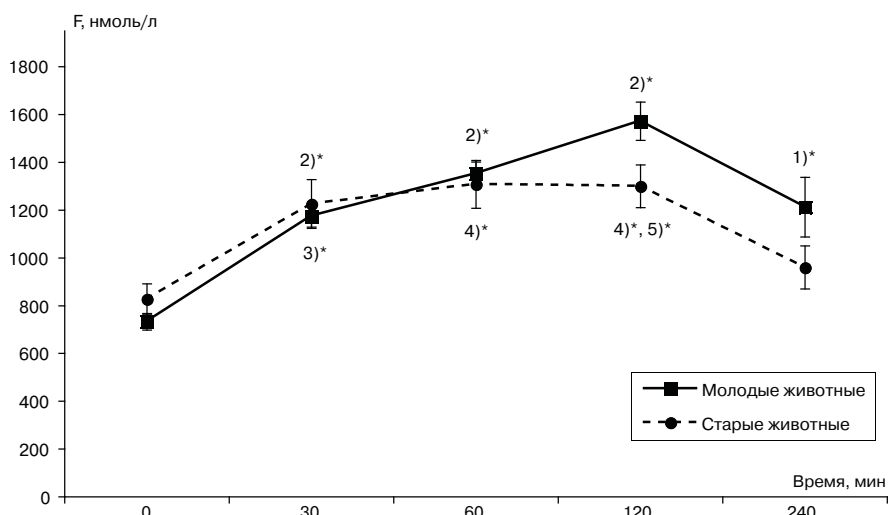


Рис. 3. Динамика уровня кортизола в плазме периферической крови у самок макак резусов разного возраста в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm t$
 1)* $p < 0,01$; 2)* $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям кортизола до начала иммобилизации (0 мин) у молодых животных; 3)* $p < 0,01$;
 4)* $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям кортизола до начала иммобилизации (0 мин) у старых животных; 5)* $p < 0,05$ — возрастные различия

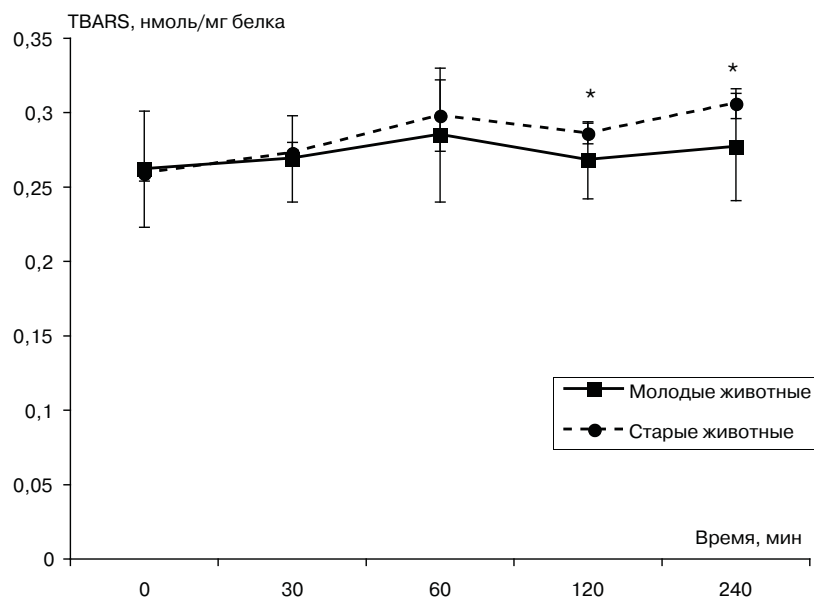


Рис. 4. Динамика концентрации TBARS в эритроцитах крови у самок макак резусов разного возраста в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm t$
 * $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям до начала иммобилизации (0 мин) у старых животных

Наиболее значительное снижение активности SOD отмечалось через 30 мин, а затем активность SOD постепенно увеличивалась, приближаясь к исходным значениям через 240 мин.

Активность GR и SOD возвращалась к исходным базальным значениям через 24 ч после начала стрессового воздействия ($0,41 \pm 0,04$ против

$0,35 \pm 0,04$ нмоль НАДФН/мин*мг белка до иммобилизации для GR и $7,25 \pm 0,20$ против $7,20 \pm 0,60$ нмоль/мг белка до иммобилизации для SOD).

Концентрация кортизола в плазме периферической крови статистически значимо увеличивалась через все исследуемые интервалы времени с максимальным подъемом через 120 мин (рис. 3). Была выявлена тесная положительная корреляция между динамикой концентрации кортизола и динамикой активности GR в течение всех 4 ч исследования ($r = 0,78 \pm 0,09$). В течение же первых 2 ч наблюдений коэффициент корреляции приближался к 1,00 ($r = 0,98 \pm 0,04$). Активности GSH-Px и GST не претерпевали существенных изменений в условиях стресса (табл. 1). Динамика TBARS в эритроцитах в ответ на стрессовое воздействие указывала на отсутствие значимых изменений в интенсивности процессов ПОЛ (рис. 4).

Активность антиоксидантных ферментов и коры надпочечников, а также динамика продуктов ПОЛ у старых самок макак резусов в условиях острого психоэмоционального стресса. У старых животных базальная активность GR была значимо выше по сравнению с молодыми животными ($0,514 \pm 0,056$ против $0,353 \pm 0,036$ нмоль НАДФН/мин*мг белка у молодых животных, $p < 0,05$,

см. рис. 1). В ответ на острое стрессовое воздействие активность GR у старых животных, в отличие от молодых, проявляла лишь тенденцию к повышению через 30, 60, 120 и 240 мин после начала иммобилизации (см. рис. 1).

Подъем активности GR, выраженной в процентах от исходного уровня, у старых животных

Таблица 1

Динамика активности GSH-Px (ммоль GSH/мин·мг белка) и GST (мкмоль GSDNB/мин·мг белка) в эритроцитах крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm m$

Время, мин	GSH-Px	GST
<i>Молодые животные</i>		
0	0,639±0,069	4,447±0,474
30	0,704±0,081	4,523±0,222
60	0,686±0,080	3,989±0,277
120	0,637±0,079	3,934±0,299
240	0,697±0,086	4,170±0,250
<i>Старые животные</i>		
0	0,667±0,050	3,858±0,679
30	0,598±0,048	3,437±0,722
60	0,738±0,059	3,222±0,516
120	0,747±0,059	3,455±0,340
240	0,728±0,076	3,614±0,435

Таблица 2

Динамика активности GR (% от исходного уровня) в эритроцитах крови у молодых и старых самок макак резусов в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm m$

Время, мин				
0	30	60	120	240
<i>Молодые животные</i>				
100	150±20	185±20	193±20	220±26
<i>Старые животные</i>				
100	104±20	118±10*	129±10 ^{1)*}	129±16*

* $p < 0,05$ — возрастные различия

был существенно ниже, по сравнению с молодыми, через 60, 120 и 240 мин после начала стрессового воздействия (табл. 2).

По базальной активности SOD и по характеру изменений SOD в условиях стресса старые животные были разделены на две подгруппы. 1-ю подгруппу составили пять животных, у которых базальная активность SOD и ее динамика в ответ на стрессовое воздействие были аналогичны таковым у молодых животных (рис. 5). 2-ю подгруппу составили пять старых животных, у которых базальная активность SOD была достоверно ниже, чем у животных 1-й подгруппы (соответственно, $6,3 \pm 0,2$ и $8,5 \pm 0,1$ ммоль/мг белка, $p < 0,001$), и повышалась в ответ на стрессовое воздействие, в отличие от старых животных 1-й подгруппы и молодых животных (см. рис. 5). Следует отметить, что, несмотря на различия в исходных значениях SOD и в динамике активности SOD в ответ на стрессовое воздействие, значения SOD в обеих подгруппах достигали сходных значений через 30 мин и далее — через 60, 120 и 240 мин практически не различались (см. рис. 5). При этом активность SOD у животных 1-й подгруппы практически достигала исходного уровня через 240 мин после начала иммобилизации (см. рис. 5), подобно динамике SOD в ответ на стрессовое воздействие у молодых животных. В то же время у животных 2-й подгруппы активность SOD через 240 мин была статистически достоверно выше по сравнению с исходным уровнем (соответственно, $8,0 \pm 0,2$ и $6,3 \pm 0,2$ ммоль/мг белка, $p < 0,001$), см. рис. 5.

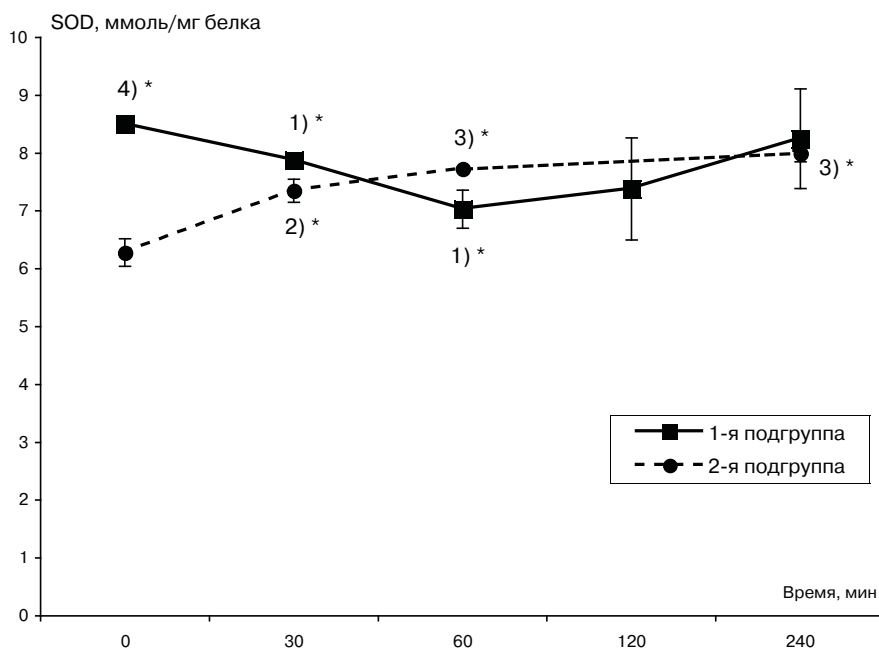


Рис. 5. Динамика активности SOD в эритроцитах крови у старых самок макак резусов в ответ на острое стрессовое воздействие, $M \pm m$

^{1)*} $p < 0,01$ — по отношению к соответствующим значениям активности SOD до начала иммобилизации (0 мин) в 1-й подгруппе; ^{2)*} $p < 0,05$; ^{3)*} $p < 0,01$ — по отношению к соответствующим значениям активности SOD до начала иммобилизации (0 мин) во 2-й подгруппе; ^{4)*} $p < 0,001$ — по отношению к величине базальной активности SOD во 2-й подгруппе

Активность *GR* и *SOD* возвращалась к исходным базальным значениям через 24 ч ($0,545 \pm 0,050$ против $0,514 \pm 0,056$ нмоль НАДФН/мин·мг белка до иммобилизации для *GR* и $8,45 \pm 0,15$ против $8,50 \pm 0,10$ ммоль/мг белка до иммобилизации для *SOD* у животных 1-й подгруппы и $6,70 \pm 0,2$ ммоль/мг белка до иммобилизации для *SOD* у животных 2-й подгруппы).

Концентрация кортизола у старых животных, как и у молодых, статистически значимо увеличивалась через 30, 60 и 120 мин после начала стрессового воздействия. Однако максимальный подъем уровня кортизола у старых животных был существенно ниже по сравнению с таковым у молодых животных (см. рис. 3). Для старых животных, как и для молодых, было характерно наличие положительной корреляционной связи между динамикой активности *GR* и динамикой концентрации кортизола, однако эта связь была менее тесной, чем у молодых животных. Так, коэффициент корреляции между изменениями активности *GR* и концентрации *F* в интервале 0–240 мин составлял $0,52 \pm 0,15$; а в интервале 0–120 мин — $0,67 \pm 0,13$. Активность *GSH-Px* и *GST* не подвергалась существенным изменениям в условиях стресса (см. табл. 1). У старых животных, в отличие от молодых, содержание *TBARS* статистически значимо увеличивалось через 120 и 240 мин после начала стрессового воздействия (см. рис. 4).

Увеличение активности эритроцитарной *GR* у самок макак резусов в условиях умеренного острого психоэмоционального стресса ранее уже отмечалось нами [10, 12]. В литературе имеются сведения об увеличении активности *GR* в условиях мягкого стресса в нервных клетках [4], фибробластах [6, 18], мышечной ткани [9]. Наряду с увеличением активности *GR*, в этих работах отмечалось также увеличение в тканях уровня *GSH* [4, 6, 9, 18].

Увеличение активности *GR* и концентрации *GSH* в клетках в ответ на стрессовое воздействие, по-видимому, имеет важное адаптивное значение, создавая запас *GSH*, важнейшего низкомолекулярного антиоксиданта и субстрата для глутатионпероксидазы. Увеличение уровня восстановленного глутатиона, по-видимому, снижает уязвимость клеток к более сильному стрессовому воздействию, при котором наблюдалась гибель клеток [4, 6, 9, 18].

В отличие от динамики активности *GR*, активность *SOD* в эритроцитах у молодых животных понижалась через 30 мин, а затем медленно повышалась, однако исходных значений не достигала ни через 120, ни через 240 мин после начала стрессового воздействия. Иными словами, у молодых жи-

вотных в условиях острого психоэмоционального стресса наблюдается диссоциация в характере изменения двух важнейших антиоксидантных ферментов — *SOD* и *GR*.

Почему снижается активность *SOD*? Известно, что в ответ на разные виды стрессового воздействия в клетках наблюдается кратковременный подъем концентрации АФК и развитие окислительного стресса, который помогает включить клеточную адаптацию организма [5]. В частности, подъем АФК вызывает индукцию белков теплового шока (*Hsps*), которые рассматривают в качестве важнейших факторов внутриклеточной адаптации [8, 23]. Так, повышенная экспрессия *Hsp27* в фибробластах человека и его аналога *Hsp25* в фибробластах мышей [6, 18], а также в мышечной ткани [9] сопровождалась увеличением уровней восстановленного глутатиона, активности *GR* и повышением резистентности клеток к стрессорным воздействиям.

Возможно, в эритроцитах, в ответ на опосредованную стрессом адренергическую стимуляцию, увеличение супероксидного радикала происходит, главным образом, вследствие легкого понижения активности *SOD*, так как митохондрии — основной источник супероксидного радикала в клетках других тканей — в зрелых эритроцитах отсутствуют. В пользу высказанного предположения могут свидетельствовать полученные нами данные о том, что процессы ПОЛ лишь незначительно увеличивались у молодых здоровых животных в условиях острого психоэмоционального стресса (см. рис. 4).

Лишь у половины старых животных активность *SOD*, как в базальных условиях, так и в условиях стресса, носила сходный характер с молодыми животными (1-я подгруппа). У другой половины старых животных (2-я подгруппа) базальная активность *SOD* была существенно ниже по сравнению с молодыми животными, так и животными 1-й подгруппы. В ответ на стрессовое воздействие активность *SOD* у животных 2-й подгруппы не снижалась, как у молодых животных, а, наоборот, повышалась. Понижение базальной активности *SOD* в эритроцитах у старых самок макак резусов хорошо согласуется с литературными данными, отмечавшими понижение активности этого фермента с возрастом в эритроцитах у лабораторных грызунов [13, 15], у человека [3]. Понижение базальной активности *SOD* у старых обезьян (2-я подгруппа), по-видимому, приводит к изменению соотношения между прооксидантными и антиоксидантными процессами в эритроцитах в сторону поддержания более высоких значений АФК по сравнению

с молодыми животными и старыми животными с неизменными базальными уровнями *SOD* (1-я подгруппа). Поскольку сигнальной функцией в ответ на стрессовое воздействие, по-видимому, обладает только определенная концентрация АФК в клетках, активность *SOD* в ответ на стрессовое воздействие в эритроцитах у животных 2-й подгруппы повышается в течение первых 30 мин. По-видимому, лишь через 30 мин содержание АФК в эритроцитах достигает сигнальной концентрации.

В литературе имеются единичные сообщения о реакции *Cu*, *Zn-SOD* эритроцитов на стрессовое воздействие [7, 15, 21], в том числе на иммобилизацию [7, 21]. Тем не менее, имеющиеся литературные сведения вполне согласуются с нашими экспериментальными данными. Так, у молодых крыс в условиях иммобилизационного стресса активность *SOD* в эритроцитах снижалась [7, 21]. Тепловой стресс приводил к снижению активности *Cu*, *Zn-SOD* у молодых крыс, но ее увеличению у старых животных [15]. Увеличение активности *SOD* в ответ на интенсивную мышечную нагрузку было выявлено также в мышечной ткани у старых мужчин [16].

Базальная активность *GR* у старых животных была выше, чем у молодых. Аналогичные данные отмечались нами ранее для этого времени суток, то есть в 15.00 ч [12], а также в 22.00 ч [11]. В литературе отмечено увеличение базальной активности *GR* в эритроцитах у старых людей [3]. В условиях острого стресса активность *GR* у старых животных увеличивалась, однако в существенно меньшей степени по сравнению с молодыми животными. Это происходило, главным образом, вследствие высокой базальной активности *GR* у старых животных. В то же время максимальные значения активности *GR*, регистрируемые в условиях стресса, не подвергались существенным различиям у молодых и старых животных.

Выявленные нарушения в стресс-реактивности *GR* у старых животных, возможно, обусловлены повреждением функционирования ГГАС, которая, как уже указывалось ранее [1, 10, 12], контролирует стресс-реактивность *GR*. Настоящее исследование также выявило возрастные различия в стресс-реактивности кортизола и *GR* с более высоким ответом у молодых животных. По-видимому, надежность гормональной регуляции активности *GR* в условиях стресса снижается с возрастом.

Возрастные нарушения в стресс-реактивности *SOD* и *GR*, важнейших ферментов антиоксидантной защиты, по-видимому, приводят к увеличению концентрации АФК и активизации процессов

ПОЛ в эритроцитах у старых животных, о чем свидетельствует статистически значимое повышение концентрации *TBARS* через 120 и 240 мин после начала стрессового воздействия. Активация ПОЛ, в свою очередь, неизбежно приводит к повреждению клеточной мембраны эритроцитов, что может сопровождаться расстройствами в подвижности эритроцитов. Это рассуждение вполне согласуется с данными работы [2], в которой изучалась электрофоретическая подвижность эритроцитов крыс в условиях разных видов стрессового воздействия. Степень и направленность изменений в электрофоретической подвижности эритроцитов зависела от концентрации в них продуктов ПОЛ [2]. Возрастные нарушения подвижности эритроцитов могли бы привести к снижению надежности транспорта кислорода на фоне повышенной потребности тканей в кислороде в условиях психоэмоционального стресса.

Выводы

Таким образом, результаты настоящего исследования указывают на быструю реакцию АФС (преимущественно *SOD* и *GR*) на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие, зависимость от возраста животных. Активность *GR* увеличивалась у животных обеих возрастных групп с более высоким стресс-ответом у молодых индивидов. Активность *SOD* в ответ на стрессовое воздействие снижалась у молодых животных, но увеличивалась у половины старых животных. Возрастные нарушения в стресс-реактивности *SOD* и *GR* сопровождалась расстройствами процессов ПОЛ у старых животных. Возрастные нарушения в стресс-реактивности АФС коррелировали с возрастными нарушениями в стресс-реактивности ГГАС. На основании экспериментальных данных мы пришли к заключению, что возрастные нарушения в стресс-реактивности ГГАС и эритроцитарной АФС могут быть важными факторами возрастного повреждения функционирования эритроцитов и надежности транспорта кислорода к тканям в условиях стресса.

Литература

1. Гончарова Н. Д., Шмалий А. В., Маренин В. Ю., Смелкова С. А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 144. № 11. С. 574–577.
2. Крылов В. Н., Дерюгина А. В. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях // Бюл. экспер. биол. 2005. Т. 139. № 4. С. 364–366.

3. Andersen H. R., Jeune B., Nybo H. et al. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians // *Age Aging*. 1998. Vol. 27. № 5. P. 643–648.
4. Arthur P. G., Lim S. C. C., Meloni B. P. et al. The protective effect of hypoxic preconditioning on cortical neuronal cultures is associated with increases in the activity of several antioxidant enzymes // *Brain Res*. 2004. Vol. 1017. P. 146–154.
5. Azzi A., Davies K. J. A., Kelly F. Free radical biology — terminology and critical thinking // *FEBS Lett*. 2004. Vol. 558. P. 3–6.
6. Baek S. H., Min J. N., Park E. M. et al. Role of small heat shock protein hsp25 in radioresistance and glutathione-redox cycle // *J. cell. Physiol*. 2000. Vol. 183. P. 100–107.
7. Bhat M. S., Rao G., Murthy K. D., Bhat P. G. Housing in pyramid counteracts neuroendocrine and oxidative stress caused by chronic restraint in rats // *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2007. Vol. 4. № 1. P. 35–42.
8. Daugaard M., Rohde M., Jaattela M. The heat shock protein 70 family: highly homologous proteins with overlapping and distinct functions // *FEBS Lett*. 2007. Vol. 581. № 19. P. 3702–3710.
9. Escobedo J., Pucci A. M., Koh T. J. Hsp25 protects skeletal muscle cells against oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med*. 2004. Vol. 37. P. 1455–1462.
10. Goncharova N. D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antioxidant enzymes: Circadian rhythms, stress, and aging // *Frontiers in Neuroendocr*. 2006. Vol. 27. № 1. P. 52–53.
11. Goncharova N. D., Shmaliy A. V., Bogatyrenko T. N., Koltover V. K. Correlation between activity of antioxidant enzymes and circadian rhythms of corticosteroids in Macaca mulatta monkeys of different age // *Exp. Gerontol*. 2006. Vol. 41. P. 778–783.
12. Goncharova N. D., Shmaliy A. V., Marenin V. Yu. et al. Circadian and age-related changes in stress responsiveness of the adrenal cortex and erythrocyte antioxidant enzymes in female rhesus monkeys // *J. med. Primatol.* (available online 9 January, 2008).
13. Moorthy K., Sharma D., Basir S. F., Baquer N. Z. Administration of estradiol and progesterone modulate the activities of antioxidant enzyme and aminotransferase in naturally menopausal rats // *Exp. Gerontol*. 2005. Vol. 40. P. 295–302.
14. Ohkawa Y., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction // *Analyt. Biochem*. 1979. Vol. 95. P. 351–358.
15. Ozturk O., Gumuslu S. Changes in glucose-6-phosphate dehydrogenase, copper, zinc-superoxide dismutase and catalase activities, glutathione and its metabolizing enzymes, and lipid peroxidation in rat erythrocytes with age // *Exp. Gerontol*. 2004. Vol. 39. № 2. P. 211–216.
16. Parise G., Phillips S. M., Kaczor J. J., Tarnopolsky M. A. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults // *Free Radic. Biol. Med*. 2005. Vol. 39. № 2. P. 289–295.
17. Pedersen W. A., Wan R. Q., Mattson M. P. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems // *Mech. Aging Dev*. 2001. Vol. 122. P. 963–983.
18. Preville X., Salvemini F., Giraud S. et al. Mammalian stress proteins protect against oxidative stress through their ability to increase glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and by maintaining optimal cellular detoxifying machinery // *Exp. Cell Res*. 1999. Vol. 247. P. 61–78.
19. *Red cell metabolism*. A manual of biochemical methods / Beutler E. (Ed.). New York: Grune and Stratton, 1975.
20. Rigo A., Rotilio G. Polarographic determination of superoxide dismutase // *Analyt. Biochem*. 1975. Vol. 68. P. 1–8.
21. Sahin E., Gumuslu S., Ozturk O. et al. Marked changes in erythrocyte antioxidants and lipid peroxidation levels of rats exposed to acute, repeated and chronic restraint stress // *Pharmazie*. 2004. Vol. 59. № 12. P. 961–964.
22. Sapolsky R. M., Krey L. D., McEwen B. S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis // *Endocr. Rev*. 1986. Vol. 7. P. 284–301.
23. Wieten L., Broere F., Van der Zee R. et al. Cell stress induced HSP are targets of regulatory T cells: A role for HSP inducing compounds as anti-inflammatory immunomodulators? // *FEBS Lett*. 2007. Vol. 581. № 19. P. 3716–3722.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 548–554

N. D. Goncharova¹, V. Y. Marenin¹, T. E. Oganyan¹, A. V. Shmaliy¹, T. N. Bogatyrenko²,
L. S. Kozina³, V. M. Prokopenko⁴

STRESS, AGING, HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND RELIABILITY OF ANTIOXIDANT ENZYME DEFENCE

¹ State Research Institute of Medical Primatology, RAMS, Sochi–Adler, Russia; e-mail: marvic777@rambler.ru;

² Institute of Problems of Chemical Physics, RAS, Chernogolovka 142432, Moscow Region, Russia;

³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110, Russia;

⁴ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg 199034, Russia; e-mail: vmp47@mail.ru

The purpose of the investigation was to study age-related changes in reaction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and erythrocyte antioxidant enzyme system in response to acute psycho-emotional stress in non human primates. Ten young (6–8 years) and ten old (20–26 years) healthy female rhesus monkeys were subjected to acute moderate psycho-emotional stress (two hours squeeze cage restraint) at 15:00 h. Plasma cortisol (*F*), activities of superoxide dismutase (*SOD*), glutathione peroxidase, glutathione reductase (*GR*), glutathione-S-transferase, and lipid peroxidation products (*TBARS*) in erythrocytes were measured before stress and 30, 60, 120, 240 min and 24 h after beginning of the stress. In young monkeys *SOD* activity decreased in response to the stress while it increased in the half of old monkeys. Young animals also demonstrated essentially higher increase in plasma *F* level and *GR* activity in response to the restraint, in comparison with old monkeys. Level of *TBARS* did not change in response to the stress in young animals and significantly increased in old monkeys. The age-related alterations in *F*, *SOD*, and *GR* stress responsiveness lead to activation of peroxide oxidation of lipids that may be considered as an important factor of aging damage of erythrocyte functioning and reliability of oxygen transport to tissues under stress conditions.

Key words: stress, aging, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reliability of antioxidant enzyme defense

Г. А. Кораблёв¹, Г. Е. Заиков²

ПРОСТРАНСТВЕННО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

¹ Научно-образовательный центр химической физики и мезоскопии УдНЦ УрО РАН, Россия, 426000 Ижевск, ул. Т. Барамзиной, 34; e-mail: korablev@udm.net; ² Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Россия, 119991 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: chembio@chph.ras.ru

Получены пространственно-энергетические характеристики многих молекул и свободных радикалов. Рассмотрены возможности применения методологии ρ -параметра к структурным взаимодействиям со свободными радикалами. Показано удовлетворительное совпадение расчетов с экспериментальными и литературными данными.

Ключевые слова: пространственно-энергетический параметр, свободные радикалы, структурные взаимодействия

Введение

Свободные радикалы — это группы атомов или фрагменты молекул, обладающие неспаренными электронами. Большинство из них неустойчивы и имеют высокую реакционную способность. Взаимодействуя между собой или с другими молекулами, они дают новые соединения, которые продолжают химические реакции по цепному механизму — подобно роли нейтронов в цепных ядерных реакциях. Такие процессы во многих случаях являются главной причиной патологических состояний живых систем.

Поэтому проблема поиска «замедлителей» этих цепных реакций свободных радикалов является насущной. Известно, например, что серосодержащая аминокислота (цистеин) «оттягивает» на себя неспаренные электроны белка. Аналогичные свойства приписывают и селену, элементу той же VIa подгруппы системы Д. И. Менделеева, что и сера.

Обнаружено, что число неспаренных электронов в сухих биообъектах (после их облучения) уменьшается введением оксида азота или увеличением влажности.

Роль атомов кислорода (тоже элемент VIa подгруппы системы), напротив, часто проявляется как роль ускорителя необратимых цепных реакций свободных радикалов. Особое влияние оказывают свободные радикалы (в том числе и кислород)

в сложнейших биофизико-химических процессах фотосинтеза. Фундаментальные закономерности реакций с участием свободных радикалов были установлены И. И. Семеновым и его учениками. Большой вклад в решение проблемы участия свободных радикалов в биологических процессах внесли Н. М. Эмануэль, А. Г. Гурвич, Б. Н. Тарусов, Л. А. Блюменфельд, Г. М. Франк, W. Gordy, В. Commoner, М. J. Calvin и др. Представляется интересным установление функциональной зависимости и направленности свободнорадикальных процессов с первичными энергетическими и размерными характеристиками их атомов-компонентов.

В данной работе сделана попытка объяснения таких процессов с применением методологии пространственно-энергетических представлений (ρ -параметра).

Обоснование методики

Сопоставление многочисленных закономерностей физических и химических процессов позволяет предположить, что во многих случаях выполняется принцип сложения обратных величин объемных энергий или кинетических параметров взаимодействующих структур.

Некоторые примеры: амбиполярная диффузия, суммарная скорость топохимической реакции, изменение скорости света при переходе из вакуума в данную среду, результирующая константа скорости химической реакции (исходный продукт — промежуточный активированный комплекс — конечный продукт).

Уравнение Лагранжа для относительного движения изолированной системы двух взаимодействующих материальных точек с массами m_1 и m_2 в координате x с ускорением a можно привести к виду:

$$\frac{1}{1/(m_1 a \Delta x) + 1/(m_2 a \Delta x)} \approx -\Delta U$$

или

$$\frac{1}{\Delta U} \approx \frac{1}{\Delta U_1} + \frac{1}{\Delta U_2}, \quad (1)$$

где ΔU_1 и ΔU_2 — потенциальные энергии материальных точек на элементарном участке взаимодействий, ΔU — результирующая (взаимная) потенциальная энергия этих взаимодействий.

Систему атома образуют разноименно-заряженные массы ядра и электронов. В этой системе энергетическими характеристиками подсистем являются орбитальная энергия электронов (W_i) и эффективная энергия ядра, учитывающая экранирующие эффекты (по Клементи).

Поэтому предполагая, что результирующая энергия взаимодействия системы орбиталь—ядро (ответственная за межатомные взаимодействия) может быть рассчитана по принципу сложения обратных величин некоторых исходных энергетических составляющих, обосновано введение P -параметра как усредненной энергетической характеристики валентных орбиталей согласно уравнений:

$$\frac{1}{q^2/r_i} + \frac{1}{W_i n_i} = \frac{1}{P_\varnothing}; \quad (2) \quad P_\varnothing = \frac{P_0}{r_i}; \quad (3)$$

$$\frac{1}{P_0} = \frac{1}{q^2} + \frac{1}{(Wrn)_i}; \quad (4) \quad q = \frac{Z^*}{n^*}, \quad (5)$$

где W_i — энергия связи электронов; r_i — орбитальный радиус i -й орбитали; n_i — число электронов данной орбитали; Z^* и n^* — эффективный заряд ядра и эффективное главное квантовое число.

Величину P_0 будем называть пространственно-энергетическим параметром, а величину P_\varnothing — эффективным P -параметром. Эффективный P_\varnothing -параметр имеет физический смысл некоторой усредненной энергии валентных электронов в атоме и измеряется в единицах энергии, например в электрон-вольтах (эВ).

Как показали расчеты, величины P_\varnothing -параметров численно равны (в пределах 2%) полной энергии валентных электронов (U) по статистической модели атома. Используя известное соотношение между электронной плотностью (β) и внутриатомным потенциалом по статистической модели атома, можно получить прямую зависимость P_\varnothing -параметра от электронной плотности на

расстоянии r_i от ядра: $\beta_i^{2/3} = A \frac{P_0}{r_i} = AP_\varnothing$, где A — постоянная величина.

Достоверность этого уравнения была подтверждена путем расчета электронной плотности с использованной функцией Клементи и сопоставлением ее с величиной электронной плотности, вычисленной через значение P_\varnothing -параметра.

Также были проведены сопоставления модулей максимальных значений радиальной части ψ -функции со значениями P_0 -параметра и установлена линейная зависимость между этими величинами. Используя некоторые свойства волновой функции применительно к P -параметру, было получено волновое уравнение P -параметра.

На основании расчетов и сопоставлений обоснованы два принципа сложения пространственно-энергетических критериев, зависящие от волновых свойств P -параметра и системного характера взаимодействий и зарядов частиц.

1. Взаимодействие разноименно-заряженных (разнородных) систем, состоящих из I, II, III, ... сортов атома, удовлетворительно описывается принципом суммирования соответствующих обратных энергетических величин по уравнениям (2–5), что соответствует минимуму ослабления колебаний, происходящих в противофазе.

2. При взаимодействии одноименнозаряженных (однородных) подсистем выполняется принцип алгебраического сложения их P -параметров по уравнениям:

$$\sum_{i=1}^m P_0 = P_0^I + P_0^{II} + \dots + P_0^m; \quad (6) \quad \sum P_\varnothing = \frac{\sum P_0}{R}, \quad (7)$$

где R — размерная характеристика атома (или химической связи).

Этот принцип соответствует максимуму усиления колебаний, происходящих в фазе. Модифицируя правила сложения обратных значений энергетических величин подсистем применительно к сложным структурам, можно получить уравнение расчета P_\varnothing -параметра сложной структуры:

$$\frac{1}{P_\varnothing} = \left(\frac{1}{NP_\varnothing} \right)_1 + \left(\frac{1}{NP_\varnothing} \right)_2 + \dots, \quad (8)$$

где N_1 и N_2 — число однородных атомов в подсистемах.

При образовании раствора и при других структурных взаимодействиях в местах соприкосновения атомов-компонентов должна устанавливаться единая электронная плотность. Этот процесс сопровождается перераспределением электронной

плотности между валентными зонами обеих частиц и переходом части электронов из одних внешних сфер в соседние. Остовные электроны атомов, по-видимому, в таком обмене не участвуют.

Очевидно, что при близости электронных плотностей в свободных атомах-компонентах процессы переноса между граничными атомами частиц окажутся минимальными, что будет благоприятствовать образованию новой структуры. Таким образом, задача оценки степени структурных взаимодействий во многих случаях сводится к сравнительной оценке электронной плотности валентных электронов в свободных атомах (на усредненных орбиталях), участвующих в процессе.

Чем меньше разность $(P'_0/r'_i - P''_0/r''_i)$, тем энергетически более благоприятно образование новой структуры или твердого раствора.

В связи с этим максимальная суммарная растворимость, оцениваемая через коэффициент структурного взаимодействия α , определяется условием минимального значения α , которая представляет собой относительную разность эффективных энергий внешних орбиталей взаимодействующих подсистем:

$$\alpha = \frac{P'_0/r'_i - P''_0/r''_i}{(P'_0/r'_i + P''_0/r''_i)/2} \times 100\%, \quad (9a)$$

$$\alpha = \frac{P'_c - P''_c}{P'_c + P''_c} \times 200\%. \quad (9)$$

По всем полученным данным была построена номограмма зависимости степени структурного взаимодействия (ρ) от коэффициента α — единая для широкого класса структур. На рисунке представлена такая номограмма, полученная с использованием P_Σ -параметров, вычисленных через энергию связи электронов (w_i), для структурных взаимодействий изоморфного типа. По данной методике была проведена оценка взаимной растворимости атомов-компонентов во многих (более тысячи) простых и сложных системах. Результаты расчетов находятся в согласии с литературными и экспериментальными данными.

Изоморфизм как явление принято рассматривать применительно к кристаллическим структурам. Но, очевидно, аналогичные процессы могут происходить и между молекулярными соединениями, где роль и значение их никак не меньше, чем у чисто кулоновских взаимодействий.

В сложных органических структурах основную роль могут выполнять отдельные «блоки» или

фрагменты, поэтому стоит задача идентифицировать эти фрагменты и оценить их пространственно-энергетические параметры. Исходя из волновых свойств P -параметра, общий P -параметр каждого фрагмента должен находиться по принципу сложения обратных величин исходных P -параметров всех атомов. Результирующий P -параметр блока фрагментов или всей структуры рассчитывается по правилу алгебраического сложения P -параметров составляющих их фрагментов.

Роль фрагментов могут выполнять валентно-активные радикалы, например CH , CH_2 , $(OH)^-$, NO , NO_2 , $(SO_4)^{2-}$ и т. д. В сложных структурах данный углеродный атом обычно имеет не одну, а две или три боковых связи. Приоритетное значение при вычислениях по принципу сложения обратных величин P -параметров имеют те связи, для которых лучше выполняется условие минимума интерференции, поэтому вначале рассчитывают фрагменты связи $C-H$ (для CH , CH_2 , $CH_3 \dots$), а затем отдельно фрагменты $N-R$, где R — связующий радикал (например для связи $C-N$).

По-видимому, пространственно-энергетические взаимодействия (ПЭВ), основанные на выравнивании электронных плотностей валентных орбиталей атомов-компонентов, имеют в природе такое же универсальное значение, как и чисто электростатические кулоновские взаимодействия, но они дополняют друг друга. Изоморфизм, известный еще со времен Э. Митчерлиха (1820 г.) и Д. И. Менделеева (1856), является только частным проявлением этого всеобщего природного явления. Количественная сторона оценки изоморфных замещений компонентов как в сложных, так и в простых системах рационально укладывается в рамках методологии P -параметра. Более сложна оценка степени структурных ПЭВ для молекулярных, в том числе органических структур. Методология расчета P -параметров молекул, структур и их фрагментов успешно реализуется. Но такие структуры и их фрагменты часто являются не изоморфными в полном смысле по отношению друг к другу. Тем не менее, между ними существует ПЭВ, степень которого можно в этом случае оценить пока только полуколичественно или качественно. По степени изоморфного сходства все системы можно разделить на три вида.

I. Системы, в основном изоморфные друг к другу, — это такие системы, у которых примерно одинаковое число *разноименных* атомов и суммар-

но схожи геометрические формы взаимодействующих орбиталей.

II. Системы, имеющие ограниченное изоморфное сходство, — это такие системы, которые:

1) или отличаются по числу разноименных атомов, но имеют суммарно схожие геометрические формы взаимодействующих орбиталей;

2) или имеют определенные различия в геометрической форме орбиталей, но у них одинаковое число взаимодействующих разноименных атомов.

III. Системы, не имеющие изоморфного сходства, — это такие системы, которые значительно отличаются как по числу разноименных атомов, так и по геометрической форме их орбиталей.

Тогда, учитывая некоторые экспериментальные данные, можно все виды ПЭВ классифицировать примерно следующим образом:

Системы I

1) $\alpha < (0-6) \%$; $\rho = 100 \%$; стопроцентный изоморфизм, идет полное изоморфное замещение атомов-компонентов;

2) $6 \% < \alpha < (25-30) \%$; $\rho = 98-(0-3) \%$; идет или широкий, или ограниченный изоморфизм, согласно номограмме 1.

3) $\alpha > (25-30) \%$; нет ПЭВ.

Системы II

1) $\alpha < (0-6) \%$;

а) идет перестройка химических связей, может сопровождаться образованием нового соединения;

б) разрыв химических связей может сопровождаться отделением фрагмента от первоначальной структуры, но без присоединений и без замещений;

2) $6 \% < \alpha < (25-30) \%$; возможна ограниченная внутренняя перестройка химических связей, без образования нового соединения и без замещений;

3) $\alpha > (20-30) \%$; нет ПЭВ.

Системы III

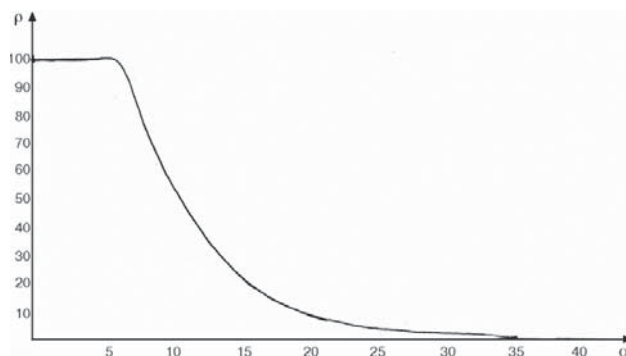
1) $\alpha < (0-6) \%$; а) возможно ограниченное изменение вида химических связей у данного фрагмента, внутренняя перегруппировка атомов — без отрыва от основной части молекулы и без замещений;

б) возможно изменение некоторых размерных характеристик связи;

2) $6 \% < \alpha < (25-30) \%$; возможна очень ограниченная внутренняя перегруппировка атомов;

3) $\alpha > (25-30) \%$; нет ПЭВ.

Рисунок-номограмма получен для изоморфных взаимодействий, то есть для таких структур или подсистем, которые имеют одинаковое число разноименных атомов и приближенное геометрическое сходство взаимодействующих атомных орбиталей.



Зависимость степени структурного взаимодействия (ρ) от коэффициента α

Во всех остальных случаях вычисленные значения α и ρ относятся только к данному виду взаимодействий, номограммы которого пока нет, и все сопоставления носят предполагаемый качественный или полуколичественный характер.

Но если учесть универсальность пространственно-энергетических взаимодействий в природе, то эта оценка может иметь существенное значение для анализа структурных перестановок в сложных биофизико-химических процессах.

Большой вклад в корреляцию степени структурных взаимодействий вносят ферментативные системы. В этой модели роль фермента сводится к тому, что активные части его структуры (фрагменты, атомы, ионы) имеют такую величину ρ_{Σ} -параметра, которая равна ρ_{Σ} -параметру конечного продукта реакции. То есть фермент структурно «настроен» через ПЭВ на получение конечного продукта реакции, но сам в него не будет входить ввиду несовершенного изоморфизма своей структуры (в соответствии с пунктом III).

Расчеты и сопоставления

По уравнениям (2–5) с исходными данными, рассчитанными квантово-механическими методами, были вычислены значения ρ_0 -параметров большинства элементов, которые являются табулированными, постоянными величинами для каждой валентной орбитали атома. В качестве размерной характеристики при вычислении ρ_{Σ} -параметра использовали, главным образом, ковалентные радиусы — по основному типу химической связи рассматриваемых взаимодействий (табл. 1). Для атома водорода использовалась также величина боровского радиуса и значение атомного («металлического») радиуса.

В некоторых случаях расчеты ρ -параметров приведены с учетом возможности гибридизации атомных орбиталей (обозначено индексом Γ) —

P-параметры атомов, рассчитанные через энергию связи электронов

Атом	Валентные электроны	W, эВ	r_i , Å	q_0^2 , эВÅ	ρ_0 , эВÅ	R, Å	P_0/R , эВ
H	1S ¹	13,595	0,5295	14,394	4,7985	0,5295	9,0624
						0,46	10,432
C	2P ¹	11,792	0,596	35,395	5,8680	0,77	7,6208
						0,69	8,5043
	2P ²	11,792	0,596	35,395	10,061	0,77	13,066
						0,69	14,581
	2P ¹ _r	19,201	0,620	37,240	9,0209	4,4044	
						13,213	
	2S ¹	19,201	0,620	37,240	9,0209	0,77	11,715
						0,77	18,862
	2S ²	19,201	0,620	37,240	9,0209	14,524	
						0,77	28,875
2S ¹ +2P ³ _r	19,201	0,620	37,240	9,0209	22,234		
					0,77	17,435	
2S ¹ +2P ¹ _r	19,201	0,620	37,240	9,0209	13,425		
					0,77	31,929	
2S ² +2P ²	19,201	0,620	37,240	9,0209	24,585		
					0,77		
N	2P ¹	15,445	0,4875	52,912	6,5916	0,70	9,4166
						0,70	16,747
	2P ²	15,445	0,4875	52,912	6,5916	11,723	
						0,70	22,614
	2P ³	15,445	0,4875	52,912	6,5916	15,830	
						0,70	34,896
	2P ⁴ _r	15,445	0,4875	52,912	6,5916	19,193	
						0,55	39,938
2P ⁵ _r	15,445	0,4875	52,912	6,5916	21,966		
					0,55	15,299	
2S ¹	15,445	0,4875	52,912	6,5916	10,709		
					0,70	25,476	
2S ²	15,445	0,4875	52,912	6,5916	17,833		
					0,70	48,09	
2S ² +2P ³	15,445	0,4875	52,912	6,5916	33,663		
					0,70		
O	2P ¹	17,195	0,4135	71,383	4,663	0,66	9,7979
						$R_{\mu}=1,36$	4,755
	2P ¹	17,195	0,4135	71,383	4,663	$R_{\mu}=1,40$	4,6188
						0,66	17,967
	2P ²	17,195	0,4135	71,383	4,663	11,858	
						0,59	20,048
	2P ⁴	17,195	0,4135	71,383	4,663	$R_{\mu}=1,36$	8,7191
						$R_{\mu}=1,40$	8,470
	2S ¹	17,195	0,4135	71,383	4,663	20,338	
						0,66	30,815
2S ²	17,195	0,4135	71,383	4,663	0,59	34,471	
					0,66	19,082	
2S ² +2P ⁴	17,195	0,4135	71,383	4,663	12,594		
					0,66	32,524	
2S ² +2P ⁴	17,195	0,4135	71,383	4,663	21,466		
					0,66	63,339	
2S ² +2P ⁴	17,195	0,4135	71,383	4,663	41,804		
					0,59	70,854	
Ca	4S ¹	5,3212	1,690	17,406	5,929	1,97	3,0096
						1,97	4,4902
	4S ²	5,3212	1,690	17,406	5,929	8,8456	
						$R^{2+}=1,00$	8,8456
4S ²	5,3212	1,690	17,406	5,929		7,0203	
					$R^{2+}=1,26$		
S	3P ¹	11,901	0,808	48,108	6,0143	1,04	7,7061
						1,04	13,215
	3P ²	11,901	0,808	48,108	6,0143	13,740	
						1,04	20,553
	3P ⁴	11,904	0,808	48,108	6,0143	21,375	
						1,04	13,134
3S ¹	11,904	0,808	48,108	6,0143	13,659		
					1,04		
3S ²	11,904	0,808	48,108	6,0143	22,565		
					1,04	42,250	
3S ² +3P ⁴	11,904	0,808	48,108	6,0143	43,940		
					1,04		

Атом	Валентные электроны	W , эВ	r_i , Å	q_0^2 , эВÅ	ρ_0 , эВÅ	R , Å	P_0/R , эВ
Se	4P ¹	10,963	0,909	61,803	8,5811	1,17	7,3343
	4P ²					1,17	12,880
	4P ²					1,6	9,4188
	4P ²					1,14	13,219
	4P ⁴					1,17	20,710
	4P ⁴	22,787	0,775	85,678	14,642	1,6	15,133
	4S ¹					1,17	12,515
	4S ²					1,17	21,376
	4S ² +4P ⁴					1,17	42,066
	4S ² +4P ⁴					1,6	30,759
P	3P ¹	10,659	0,9175	38,199	7,7864	1,10	7,0785
	3P ¹					$R^3=1,86$	$P_3=4,1862$
	3P ³	10,659	0,9175	38,199	16,594	1,10	15,085
	3P ³					$R^3=1,86$	8,9215
	3S ²	18,951	0,803	50,922	19,050	1,10	17,318
	3S ² +3P ³					1,10	32,403
Mg	3S ¹	6,8859	1,279	17,501	5,8568	1,60	3,6618
	3S ²					1,60	5,4867
Mn	3S ²	17,384	0,3885	177,33	6,5058	$R^{2+}=1,02$	8,6066
	4S ¹					1,30	4,9369
	4S ²					1,30	7,8638
	3d ¹					1,30	5,0043
	4S ¹ +3d ¹					1,30	9,9414
	4S ² +3d ²					1,30	17,518
4S ² +3d ⁵	1,30	29,684					
Na	3S ¹	4,9552	1,713	10,058	4,6034	1,89	2,4357
Cl	3P ¹	13,780	0,7235	59,849	8,5461	$R^+_{и}=1,18$	3,901
						$R^-_{и}=1,81$	4,6973
Fe	4S ¹	7,0256	1,227	26,572	6,5089	1,26	4,8325
	3d ¹	17,603	0,364	199,95	6,2084		
	4S ¹ +3d ¹				12,717	1,26	10,093
	4S ² +3d ¹				16,664	1,26	13,226
K	4S ¹	4,0130	2,612	10,993	4,8490	2,36	2,0547
	$R^+_{и}=1,45$					3,344	
	4S ² (*) (возбужденное состояние)				7,2115	2,36	3,0557
						$R^+_{и}=1,45$	4,9734

по методике, приведенной в работе. Кроме того, учитывали кратность связи для атомов углерода и кислорода. При расчетах для атома калия — элемента IV группы большого периода системы Д. И. Менделеева — учтена возможность влияния внутренних d -орбиталей. Для ряда элементов были вычислены значения ρ_0 -параметров с использованием ионных радиусов, величины которых указаны

в графе R . Все величины атомных, ковалентных и ионных радиусов взяты, в основном, по Белову—Бокию, а кристаллические ионные радиусы — по Бацанову.

В табл. 2 даны результаты расчетов структурных ρ_C -параметров свободных радикалов по уравнению (8). Расчеты сделаны для тех радикалов, которые входят в состав молекул белков и аминокислот.

Структурные P_C -параметры, рассчитанные через энергию связи электронов

Радикалы, фрагменты молекул	P_i' , эВ	P_i'' , эВ	P_C , эВ	Орбитали	Радикалы, фрагменты молекул	P_i' , эВ	P_i'' , эВ	P_C , эВ	Орбитали
OH	17,967	10,432	6,5999	O ($2P^2$)	NO	22,296	17,967	9,9495	N($2P^3$)
	9,7979	9,0624	4,7080	O ($2P^1$)	CH ₂	31,929	2-9,0624	11,562	C ($2S^2 2P^2$)
	9,7979	10,432	5,0525	O ($2P^1$)	CH ₃	28,875	3-17,138	18,491	C ($2S^2 2P^3_p$)
	17,967	17,138	8,7712	O ($2P^2$)	CH	28,875	10,432	7,6634	C ($2S^2 2P^3_p$)
H ₂ O	2-9,0624	17,967	9,0226	O ($2P^2$)	CH	31,929	10,432	7,8630	C ($2S^2 2P^2$)
	2-10,432	17,967	9,6537	O ($2P^2$)	CO	31,929	20,048	12,315	C ($2S^2 2P^2$)
	2-17,138	17,967	11,788	O ($2P^2$)	C=O	14,581	20,048	8,4416	C ($2P^2$)
CH ₂	28,875	2-17,138	15,674	C ($2S^1 2P^3_p$)	C=O	17,435	20,048	9,3252	C ($2S^1 2P^1_p$)
	31,929	2-17,138	16,531	C ($2S^2 2P^2$)	CO-H ₂	12,315	2-9,0624	7,3330	C ($2S^2 2P^2$)
	28,875	2-9,0624	11,125	C ($2S^1 2P^3_p$)	C-O ₂	28,875	2-20,048	16,786	C ($2S^1 2P^3_p$)
CH ₃	31,929	3-17,138	19,696	C ($2S^2 2P^2$)	C-O ₂	31,929	2-20,048	17,774	C ($2S^2 2P^2$)
	28,875	3-9,0624	14,003	C ($2S^1 2P^3_p$)	CO-OH	12,315	8,7712	5,1226	C ($2S^2 2P^2$)
CH	28,875	17,138	10,755	C ($2S^1 2P^3_p$)	NO	22,614	17,967	10,012	N($2P^3$)
	31,929	9,0624	7,059	C ($2S^2 2P^2$)	CH-OH	11,152	8,7712	4,9159	C ($2S^2 2P^2$)
	31,929	17,138	11,152	C ($2S^2 2P^2$)	CO-H	8,4416	9,0624	4,3705	C ($2P^2$)
NH	22,296	9,064	6,4370	N($2P^3$)	Se-H	12,880	9,0624	5,3194	Se ($4P^2$)
	22,296	17,138	12,019	N($2P^3$)	S-H	13,215	9,0624	5,3758	S ($3P^2$)
NH ₂	22,296	2-9,0624	9,9980	N($2P^3$)	Se-H	12,880	17,137	7,3533	Se ($4P^2$)
	22,296	2-17,138	13,509	N($2P^3$)	S-H	13,215	17,137	7,4615	S ($2P^2$)
H ₃ O	3-17,138	17,967	13,314	O ($2P^2$)	CO-CH ₃	12,315	8,7712	5,1226	C ($2S^2 2P^2$)
H ₂ O-H	9,0226	9,0624	4,5212	O ($2P^2$)	SO ₂	20,533	2-20,048	13,579	S ($3P^4$)
HO ₂	17,138	2-17,967	11,604	O ($2P^2$)	SeO ₂	20,710	2-20,048	13,656	Se ($4P^4$)
C ₂ H ₅	2-31,929	5-17,138	36,590	C ($2S^2 2P^2$)					

кислот (CH, CH₂, CH₃, NH₂ и др.), а также для свободных радикалов, образующихся при радиоллизе и диссоциации молекул воды (H, OH, H₃O, HO₂).

Сопоставление полученных значений P_C -параметров свободных радикалов с атомами углерода, серы, селена и кислорода проведено в предположении парных взаимодействий по всем возможным вариантам — по уравнению (9). Необходимо особо отметить, что здесь приведены расчеты P_C -параметров и структурных взаимодействий почти для всех возможных значений исходных размерных характеристик атомов. В норме стабильных связей без внешних воздействий в органических молекулярных структурах наиболее вероятными являются ковалентные связи. Остальные варианты ПЭВ, приведенные в табл. 1–3, соответствуют таким возможным структурным перегруппировкам, при которых по тем или иным причинам изменяются их размерные характеристики — от ковалентных до атомных или даже до ионных. Результаты таких

расчетов коэффициента α и степени структурных взаимодействий (ρ) показаны в табл. 3, анализ данных которой позволяет сделать следующие выводы.

1. Валентные орбитали атомов серы и селена имеют достаточно близкие значения P -параметров, а также их степеней структурных взаимодействий (ρ). Напротив, P_C -параметры атомов кислорода значительно отличаются от таких значений, что приводит во многих случаях к противоположным результатам в химической активности его атомов.

2. Степень структурных взаимодействий атомов серы и селена с радикалами CH₃, NH₂, H₃O равна 100%. Но с радикалами CH и CH₂ она равна 0 или незначительная — в пределах от 0 до 47%. К этому важно заметить, что структурные взаимодействия этих же элементов с основной углеродной цепочкой полимерных биомолекул не могут привести к их разрыву, так как соответствующие значения α для взаимодействий Se-C и S-C больше 30%, что дает в этих случаях $\rho=0$.

Оценка степени структурных взаимодействий (ρ)

Атомы, молекулы, радикалы	1-й компонент		2-й компонент		α , %	ρ , мол%	Предполагаемый вид ПЭВ
	Орбитали	P_z, P_C (эВ)	Орбитали	P_z, P_C (эВ)			
<i>Se-CH₃</i>	4P ⁴	20,710	2S ² 2P ² -1S ¹	19,696	5,02	100	Ш, 1
<i>S-CH₃</i>	3P ⁴	20,553	2S ² 2P ² -1S ¹	19,696	4,16	100	Ш, 1
<i>O-CH₃</i>	2P ⁴	30,815	2S ² 2P ² -1S ¹	19,696	44	0	Ш, 3
<i>Se-C</i>	4P ⁴	20,710	2S ² 2P ²	31,929	42,6	0	I, 3
<i>O-C</i>	2P ⁴	30,815	2S ² 2P ²	31,929	3,55	100	I, 1
<i>O-C</i>	2P ²	17,967	2S ¹ 2P ¹ _r	17,435	3,01	100	I, 1
<i>S-C</i>	3P ⁴	20,533	2S ² 2P ²	31,929	43,4	0	I, 1
<i>O-H</i>	2P ²	17,967	1S ¹	17,138	4,72	100	Ш, 1
<i>O-H₂</i>	2P ²	17,967	1S ¹	2-9,0624	0,88	100	Ш, 1
<i>O-H</i>	2P ¹	9,7979	1S ¹	9,0624	7,80	84-88	Ш, 1
<i>H₂O-H</i>	1S ¹ -2P ²	9,0226	1S ¹	9,0624	0,40	100	Ш, 1
<i>H₂O-OH</i>	2P ² -1S ¹	8,7712	1S ¹	9,0624	2,83	100	Ш, 1
<i>OH-H</i>	4P ²	13,219	2S ¹ 2P ³ _r -1S ¹	14,003	3,27	100	Ш, 1
<i>Se-CH₃</i>	4P ²	12,880	1S ¹ -2P ²	13,314	5,76	100	Ш, 1
<i>Se-H₃O</i>	4P ²	12,880	1S ¹ -2P ²	13,314	2,56	100	Ш, 1
<i>S-H₃O</i>	3P ²	13,215	1S ¹ -2P ²	13,314	0,75	100	Ш, 1
<i>O-H₃O</i>	2P ²	17,967	1S ¹ -2P ²	13,314	29,7	0	Ш, 3
<i>O-CH₂</i>	2P ²	17,967	2S ² 2P ² -1S ¹	16,531	8,33	75-80	Ш, 2
<i>O-CH</i>	2P ¹	9,7979	2S ² 2P ² -1S ¹	7,059	32,15	0	Ш, 3, Ш, 3
<i>Se-NH₂</i>	4P ²	12,880	2P ³ -1S ¹	13,625	5,62	100	Ш, 1
<i>S-NH₂</i>	3P ²	13,215	2P ³ -1S ¹	13,625	3,06	100	Ш, 1
<i>O-NH₂</i>	2P ²	17,967	2P ³ -1S ¹	13,625	27,5	0	Ш, 3
<i>O-CH₃</i>	2P ²	17,967	2S ¹ 2P ³ _r -1S ¹	18,491	2,87	100	Ш, 1
<i>S-CH₃</i>	3P ²	13,215	2S ¹ P ³ _r -1S ¹	14,003	5,76	100	Ш, 1
<i>O-S</i>	2P ²	20,048	3P ⁴	20,533	2,39	100	I, 1
<i>O-CH₂</i>	2P ²	17,967	2S ¹ 2P ³ _r -1S ¹	11,125	34	0	Ш, 3, Ш, 3
<i>Se-CH</i>	4P ⁴	20,710	2S ² 2P ² -1S ¹	11,152	60	0	Ш, 3
<i>S-CH</i>	3P ⁴	20,553	2S ² 2P ² -1S ¹	11,152	59,3	0	Ш, 3
<i>Se-CH₂</i>	4P ⁴	20,710	2S ² 2P ² -1S ¹	16,531	22,4	2-5	Ш, 3
<i>S-CH₂</i>	3P ⁴	20,553	2S ² 2P ² -1S ¹	16,531	21,7	2,5-5,5	Ш, 3
<i>Se-CH₂</i>	4P ²	12,880	2S ² 2P ² -1S ¹	11,562	10,8	7	Ш, 2
<i>S-CH₂</i>	3P ²	13,215	2S ² 2P ² -1S ¹	11,562	13,3	47-52	Ш, 2
<i>Se-CH</i>	4P ²	12,880	2S ² 2P ² -1S ¹	11,152	14,4	30-35	Ш, 2
<i>S-CH</i>	3P ²	13,115	2S ² 2P ² -1S ¹	11,152	16,9	23-28	Ш, 2

Поэтому атомы S и Se могут оказать существенные воздействия на фрагменты CH_3 , которые часто находятся на концах углеводородных цепей или в виде свободных радикалов без нарушения основной структуры углеводородов. Приведенные данные подтверждают высокую реакционную способность атомов серы и селена как замедлителей цепных реакций свободных радикалов, как элемен-

тов, «оттягивающих» на себя неспаренные валентные электроны свободных радикалов.

3. Взаимодействия атомов кислорода дают $\alpha > 30\%$ и $\rho = 0$ со структурами NH_2 , H_3O и также с радикалами CH и CH_3 на основе атома C ($2S^2 2P^2$). Но для радикала CH_2 на той же основе углерода $\rho = 75-80\%$, а для радикала CH_3 на основе атома C ($2S^1 2P^3_r$) расчет дает $\alpha = 2,87\%$ и $\rho = 100\%$.

К этому важно добавить, что, в отличие от S и Se, атомарные структуры кислорода и углерода имеют близкие значения P_3 -параметров и дают ПЭВ при $\rho=100\%$.

Все это значит, что: 1) степень и характер структурных ПЭВ кислорода неоднозначны и значительно отличаются от элементов селена и серы; 2) атомы кислорода имеют потенциальные возможности для разрушения некоторых молекулярных структур биообъектов, инициируя весь дальнейший свободнорадикальный процесс.

4. Молекулы воды (H_2O) дают $\rho=100\%$ со свободными радикалами $\dot{C}H_2$, H и OH , что говорит о возможностях уменьшения числа неспаренных электронов в сухих биообъектах при увеличении их влажности.

В данном подходе механизм образования радикала H_3O при диссоциации воды можно, по-видимому, объяснить согласно ПЭВ (см. табл. 3). Водород, освобождающийся в процессе диссоциации по уравнению $H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$, далее вступает в полное взаимодействие с молекулами воды (так как у них $\rho=100\%$): $H^+ + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+$.

Выводы

Кислород и его системные фрагменты инициируют свободнорадикальные процессы, создавая в норме рациональный баланс со всеми формами активной защиты макромолекул от них, для чего могут использоваться атомы серы и селена.

Разновалентные пространственно-энергетические характеристики и серы, и селена определяют

возможности формирования с этими элементами таких структур, которые обладают многоплановыми физико-химическими свойствами от ядов до оксидантов.

Методология пространственно-энергетического параметра позволяет не только объяснить экспериментально установленные зависимости взаимодействий этих элементов со свободными радикалами, но и дает практическое направление поисков новых реагентов с заданными свойствами.

Литература

1. Александр П. А. Ядерное излучение и жизнь (пер. с англ.) М., 1959.
2. Бацанов С. С. Структурная химия. Факты и зависимости. М.: МГУ, 2000.
3. Голубев А. Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 57–76.
4. Beziepkin V. G., Sirota N. P., Gaziev A. L. The prolongation of survival in mice by dietary antioxidants depends on their age by the start of feeding this diet // Mech. Aging Dev. 1996. Vol. 92. P. 227–234.
5. Brack C., Bechter-Thuring E., Labuhn M. N-acetyl cysteine slows down ageing and increases the life span of *Drosophila melanogaster* // Cell Mol. Life Sci. 1977. Vol. 53. P. 960–966.
6. Clementi E., Raimondi D. L. Atomic screening constants from S.C.F. Functions, 1 // J. Chem. Phys. 1963. Vol. 38. № 11. P. 2686–2689.
7. Fischer C. F. Average-energy of configuration Hartree-Fock results for the atoms helium to radon // Atomic Data. 1972. № 4. P. 301–399.
8. Korablev G. A. Spatial-energy principles of complex structures formation. Netherlands, Brill Academic Publishers and VSP, 2005.
9. Korablev G. A., Zaikov G. E. Energy of chemical bond and spatial-energy principles of hybridization of atom orbitals // J. of Applied Polymer Science. 2006. Vol. 101. № 3. Aug. 5. P. 2101–2107.
10. Waber J. T., Cromer D. T. Orbital Radii of Atoms and Ions // J. Chem. Phys. 1965. Vol. 42. № 12. P. 4116–4123.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 555–563

G.A. Korablev¹, G.E. Zaikov²

SPATIAL-ENERGY INTERACTIONS OF FREE RADICALS

¹ Basic research-educational center of chemical physics and mesoscopy, Udmurt research center, Ural Division, RAS, 34 ul. T. Baramzinoy, Izhevsk 426000; e-mail: korablev@udm.net; ² N. M. Emanuel Institute of biochemical physics, RAS, 4 ul Kosygina, Moscow 119991, Russia; e-mail: chembio@sky.chph.ras.ru

Spatial-energy characteristics of many molecules and free radicals have been obtained. The possibilities of applying the P -parameter methodology to structural interactions with free radicals and photosynthesis energetic evaluation are discussed. The satisfactory compliance of calculations with experimental and reference data on main photosynthesis stages is shown.

Key words: spatial-energy parameter, free radicals, structural interactions, photosynthesis

А. М. Вайсерман

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ: СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЛИ ГОРМЕЗИС?

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины и гормоны, стали в последние годы предметом активной коммерческой эксплуатации, несмотря на отсутствие серьезных научных доказательств их эффективности. Обычно предполагается, что способность геропротекторов («anti-aging drugs») продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у организмов, перенесших стресс, горметического адаптивного ответа. Представленный аналитический обзор посвящен обсуждению литературных данных, подтверждающих подобную возможность.

Ключевые слова: геропротекторы, гормезис, продление жизни

Введение

Одной из важнейших задач современной геронтологии является разработка средств продления жизни. Пищевые добавки и фармакологические препараты, которые, как предполагается теоретически, могут продлевать жизнь, в англоязычной литературе принято называть «anti-aging drugs», в русскоязычной литературе принят термин «геропротекторы» [4, 20]. Возможность продления жизни в эксперименте была продемонстрирована для многих геропротекторов, включая антиоксиданты, хелатные агенты, латиогены (вещества, препятствующие образованию сшивок, в частности молекул коллагена соединительной ткани), адаптогены, нейротропные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, глюкокортикоиды, дегидроэпиандростерон, половые гормоны, гормон роста, мелатонин, препараты эпифиза, ингибиторы биосинтеза белка, антидиабетические средства, тимические гормоны, иммуномодуляторы и энтеросорбенты (обзоры см. в [1, 8]), а также миметики супероксиддисмутазы и каталазы [37]. Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины и гормоны, стали в последние годы предметом активной коммерческой эксплуатации, несмотря на отсутствие

серьезных научных доказательств их эффективности [43]. И это может быть достаточно опасно, поскольку чрезмерное потребление антиоксидантов и гормонов может приводить к разбалансировке delicate механизмов гомеостатического контроля [24]. По мнению многих авторов, на сегодня нет ни одного химического геропротектора, позитивный эффект которого был бы неоспоримо доказан (из чего, впрочем, не следует, что их не может быть в принципе) [51]. Среди причин, не позволивших до сих пор разработать «истинные» геропротекторы, — отсутствие средств, предоставляющих возможность надежно идентифицировать их в эксперименте. Исторически единственным критерием, позволяющим судить об эффективности геропротекторов, является увеличение с их помощью продолжительности жизни (ПЖ) экспериментальных животных. Однако увеличение ПЖ как таковое вряд ли может являться эффективным критерием истинного геропротекторного действия изучаемых субстанций. Известно, что продление жизни было неоднократно выявлено при использовании таких препаратов, относить которые к геропротекторам нет никаких оснований, — ДДТ, радиоактивная пыль и т. д. [41]. Причиной подобных эффектов принято считать гормезис — позитивное влияние малых доз определенных субстанций или воздействий, которые в больших дозах имеют негативное влияние на организм [36]. Гормезис неоднократно был продемонстрирован при добавлении в корм разных экспериментальных растений и животных таких веществ, как гербициды, пестициды, инсектициды, углеводороды, этанол, растворители и т. д. [15]. В последние годы активно обсуждается возможность использования горметического эффекта в геронтологии [23, 32, 47]. Результаты многих экспериментальных и эпидемиологических исследований показали, что гормезис может являться эффективным средством противодействия разным возрастзависимым патологиям, включая диабет,

рак, кардиоваскулярные и нейродегенеративные заболевания [36]. Показано, что в процессе гормезиса важную роль играют экстраклеточные сигнальные молекулы, такие как кислород, монооксид углерода, оксид азота, нейротрансмиттер глутамат, ион кальция и фактор некроза опухолей [36]. Клеточные и молекулярные механизмы гормезиса в последние годы являются предметом активного изучения. Показано, что важную роль в его проявлении играют активация сигнальных путей факторов роста, синтез белков теплового шока и ситруинов, индукция антиоксидантных и репаративных систем, активация мембранных рецепторов, стимуляция иммунной системы, компенсаторная клеточная пролиферация и некоторые другие механизмы (обзоры см. в [15, 36, 47, 52]).

В геронтологическом отношении наиболее важным является то, что с помощью гормезиса можно продлевать жизнь экспериментальных организмов. Увеличение ПЖ в эксперименте было обнаружено как при использовании разных «мягких» стрессов (облучения, холодового и теплового шока, гипергравитации и т. д.) [39], так и при применении химических субстанций (антибиотиков, гербицидов, пестицидов, тяжелых металлов и углеводов) [41].

Обычно предполагается, что способность геропротекторов продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у организмов, перенесших стресс, горметического адаптивного ответа. Представленный аналитический обзор посвящен обсуждению литературных данных, подтверждающих подобную возможность.

Характеристики кривых выживаемости при воздействии геропротекторов и при гормезисном эффекте: формальное сходство или общие механизмы?

Еще в 70-х гг. прошлого века известный геронтолог G. Sacher высказал предположение, что продление жизни при помощи агентов, непосредственно влияющих на процессы, связанные со старением (он назвал подобные «истинные» геропротекторные воздействия «proger action»), имеет четкие отличия от подобных эффектов при гормезисе [48]. G. Sacher определял «proger action» как специфическую биохимическую роль данных агентов в снижении накопления возрастных повреждений либо в предотвращении возрастзависимых заболеваний.

Он утверждал, что при «истинных» геропротекторных воздействиях и при гормезисе существуют выраженные отличия в форме кривых выживаемости и в их гомпертцовой аппроксимации (экспоненциальном уравнении, позволяющем аппроксимировать вероятность смерти как функцию возраста). Так, по мнению G. Sacher, облучение в малых дозах приводит к снижению уязвимости (параметр «intercept» в уравнении Гомпертца), в то время как ограничение энергетической ценности рациона (ОЭЦР), которое G. Sacher приводил в качестве примера «proger action», — к уменьшению параметра «slope» (темпа старения) [48]. Однако за последующие годы было накоплено большое количество свидетельств того, что постулируемого G. Sacher различия формы кривых выживаемости при «истинном» геропротекторном действии и гормезисе на самом деле не существует. Например, проведенный в 1999 г. мета-анализ исследований, посвященных изучению влияния антиоксидантов и ОЭЦР на характер кривых выживаемости, не позволил выявить, что эти воздействия влияют на темп старения (параметр «slope») экспериментальных мышей и крыс [17]. Примечательно, что многие современные авторы относят продление жизни при помощи ОЭЦР (наиболее эффективного на сегодняшний день способа геропротекторной коррекции) к сфере горметических эффектов [35, 45]. В 1962 г. G. Sacher и E. Tusso высказали предположение, что возможность проявления гормезиса зависит, скорее, от функционального состояния организма, нежели от качества используемого стимула [49]. Согласно их мнению, гормезис может быть выявлен только у ослабленных или больных животных либо в популяциях, содержащихся в неоптимальных условиях. Поэтому они считали, что при помощи гормезиса невозможно увеличивать максимальную ПЖ, а можно только давать экспериментальным животным возможность достигать потенциала своего долгожительства, не выходя за его пределы. Действительно, все известные гормезисные средства, кроме ОЭЦР, позволяют увеличивать среднюю, но не максимальную ПЖ [51]. Но и наиболее известные геропротекторы, например антиоксиданты, увеличивают среднюю ПЖ, а на максимальную практически не влияют [10, 53]. Большинство авторов сейчас сходятся на том, что благоприятный эффект антиоксидантов связан с тем, что они предотвращают развитие некоторых возрастзависимых заболеваний и тем самым улучшают качество жизни, но не замедляют процесс старения как таковой (обзор см. в [12]).

Развивая свои воззрения, G. Sacher и E. Tusso постулировали, что гормезис может быть зарегистрирован только в экспериментах с короткоживущими контрольными объектами [49]. Однако и возможность эффективной геропротекторной коррекции зависит от жизнеспособности контрольных популяций [30]. Например, в одном из исследований, где контрольная и экспериментальные группы были сформированы на основе короткоживущей популяции *Drosophila melanogaster*, был выявлен достаточно выраженный геропротекторный эффект экзогенного мелатонина. Если же для формирования контрольной и экспериментальных групп были использованы долгоживущие мухи, эффект либо не выявлялся, либо менял знак, и средняя ПЖ экспериментальных насекомых была сокращена на 10 %, по сравнению с этим показателем в контрольных группах [31]. Во всех работах, где был выявлен гормезисный эффект, ПЖ с его помощью не превышало 10–30 % [43]. Величина продлевающего жизнь эффекта геропротекторов сопоставима с таковым при горметическом ответе: в большинстве случаев он не превышает 20–30 % [5]. Как при гормезисе, так и при применении геропротекторов, эффективность воздействий является максимальной, если они применяются, начиная с ранних этапов онтогенеза [13, 14, 22]. Например, применение геропротектора 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на личиночной стадии *D. melanogaster* позволило увеличить среднюю ПЖ мух обоих полов на 18–20 %. Чем в более старшем возрасте начинали использовать геропротектор, тем меньшим был его эффект: средняя ПЖ самок, которым препарат начали добавлять в корм с 1-го дня имагинальной жизни, увеличилась на 12 %, а при его применении с 20-го дня он был неэффективен [40]. Подобные закономерности выявляют и при ОЭЦР (см., например, [13]).

Геропротекторы: многофункциональность и комплексность

В современной геронтологической литературе общепринято, что благоприятные эффекты геропротекторов объясняются их специфическим действием на определенные механизмы, детерминирующие темп старения. Например, в соответствии со свободнорадикальной теорией старения [3], свободные радикалы, образующиеся в процессе метаболизма, повреждают ДНК, белки, мембраны и другие структуры клеток, приводя к возрастзависимому снижению функциональных возможностей

организма, а антиоксиданты могут, нейтрализуя свободные радикалы, замедлять процесс старения. Однако большинство антиоксидантов многофункциональны. Например, витамин С может действовать в качестве антиоксиданта, хелатирующего агента, восстановителя (reducing agent) и поглотителя кислорода (oxygen scavenger) [6]. Аспирин может влиять на продукцию оксидантов, цитокиновый ответ, блокировать реакции окислительного стресса [46]. Таким образом, эффекты геропротекторов вряд ли могут быть следствием их действия по единственному специфическому («anti-aging») механизму.

Сосуществование стимулирующих и токсических эффектов при действии геропротекторов

Известно, что сильный стресс нарушает процессы нормального функционирования организма, в то время как его «мягкие» формы могут стимулировать умственные и физические возможности [2]. Парацельс утверждал еще в XVI в., что яд от лекарства отличается только воздействующей дозой. Во множестве работ показано, что противоположный эффект при применении малых и больших доз демонстрируют многие препараты. Так, известно, что антибиотики (например, пенициллин, эритромицин, стрептомицин) при применении в малых дозах способствуют усиленному росту бактерий.

Гормезис по ПЖ также обычно является следствием применения субстанций, обладающих токсичностью при использовании в больших дозах [42]. В одной и той же популяции стимулирующие эффекты могут сосуществовать с токсическими. Превалирование одного или другого зависит не только от дозы, но и от пола, возраста, стадии жизни и состояния здоровья [39]. Большинство потенциальных геропротекторов являются важными питательными веществами, необходимыми для полноценной здоровой жизни [19]. Однако, подобно индуцирующим гормезис субстанциям, эти пищевые добавки при применении в избыточных количествах токсичны (то есть демонстрируют типичный дозозависимый эффект) [7, 33]. Так, ежедневное потребление небольших доз витаминов и минералов необходимо для нормальной жизнедеятельности, однако их избыток приводит к гипервитаминозу, минерализации тканей и электролитному дисбалансу в организме [28]. Например, дефицит витамина А вреден для здоровья, в то время как его избыточное потребление приводит к повреждению

печени, высокие дозы селена могут неблагоприятно влиять на мозг, а избыток эстрогенов — на риск развития рака легких [28]. В ряде работ показано, что потребление аспирина может снижать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, однако у многих людей он может провоцировать развитие разных видов аллергии [21].

Среди потенциальных средств замедления старения и продления жизни наибольшей популярностью пользуются антиоксиданты. В соответствии со свободнорадикальной теорией старения, предложенной D. Harman еще в середине 50-х гг. прошлого века [26], свободнорадикальные реакции являются основной причиной дегенеративных возрастных изменений и многих возрастзависимых болезней, включая инсульт, рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, артрит и нейродегенеративные патологии. Согласно этой теории, антиоксиданты (в том числе витамины А, С и Е), которые предотвращают окислительные повреждения ДНК, могут замедлять процесс старения [27]. В ряде эпидемиологических исследований действительно были получены данные, подтверждающие их благоприятное действие на здоровье людей [16]. Однако в последние годы накапливается все больше свидетельств неэффективности (и даже вреда!) применения этих веществ [11, 29]. Было выявлено, что такие хорошо известные антиоксиданты, как бета-каротин (витамин А), альфа-токоферол (витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С), а также мелатонин при применении в определенных дозах и при некоторых физиологических состояниях могут оказывать прооксидантный эффект, следствием чего является увеличение количества окислительных повреждений [9, 18, 25, 34, 44, 55]. Кроме того, прооксидантами являются многие общепризнанные компоненты здорового образа жизни, способствующие профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе полиненасыщенные жиры, физические нагрузки и умеренные дозы алкоголя [54].

Осуществленные недавно широкомасштабные исследования позволили выявить, что применение антиоксидантов (особенно бета-каротина и витамина Е) может быть опасным для здоровья. Так, мета-анализ данных 68 исследований, включающих в совокупности более 232 000 человек, осуществленный группой исследователей под руководством Г. Бьелаковича в 2005 г. [11], показал, что употребление бета-каротина, а также витаминов А и Е ассоциируется с увеличением смертности от всех причин. Согласно данному исследованию,

долговременное потребление витамина А приводит к увеличению смертности на 16 %, бета-каротина — на 7 % и витамина Е — на 4 %.

Кривая «доза–эффект» при использовании геропротекторов

U-образная форма кривой «доза–эффект» (от ухудшения здоровья при недостаточном уровне до оптимального функционирования при потреблении в умеренных количествах и до токсических эффектов при избыточном) обнаружена для многих жизненно важных микроэлементов [38]. Подобная форма кривой «доза–эффект» неоднократно была отмечена для многих потенциальных геропротекторов, включая антиоксиданты. Например, при добавлении в корм *D. melanogaster*, дефицитным по гену супероксиддисмутазы, препарата *Euk-8* (миметика супероксиддисмутазы) в дозах 0,1 мМ и 1 мМ средняя ПЖ самок достоверно увеличивалась в сравнении с контролем, а в дозе 10 мМ — существенно снижалась [33]. В эпидемиологических исследованиях U-образная зависимость между уровнем потребления витамина С и смертностью от инсульта была обнаружена при обследовании 34 492 постменопаузальных женщин [56]. Принимая во внимание результаты подобных исследований, можно предположить, что действие геропротекторов может быть неспецифическим и объясняться гормональными эффектами, когда эти препараты применяют в дозах, находящихся в зоне гормезисного ответа для данных субстанций.

Заключение

Подобие геропротекторных и гормезисных эффектов позволяет предположить, что в их основе лежат сходные механизмы. Как известно, старение характеризуется неуклонным снижением адаптационных возможностей организма из-за повреждения комплексных механизмов жизнеподдержания. Стрессы умеренной силы, приводящие к гормезису, стимулируют репаративные процессы, приводя тем самым к увеличению адаптационных возможностей [47]. При рассмотрении потенциальных механизмов действия геропротекторов обычно обсуждают конкретные молекулярные, клеточные и тому подобные механизмы, которые могут обуславливать позитивные эффекты данных веществ. Однако, согласно полученным до настоящего времени данным геронтологических исследований, старение является, скорее, следствием не накопления повреждений

на уровне молекул, клеток или тканей организма, а нарушения с возрастом интегративных механизмов жизнеподдержания, например в центральной нервной системе [50]. Горметический ответ тоже, как предполагается, реализуется за счет индукции определенных интегративных механизмов [15, 39]. Увеличение при гормезисе, индуцированном мягкими стрессами разной природы, собственных гомеостатических возможностей организма, по всей видимости, может позволить ему противодействовать более сильным стрессам (включая и такой «суперстресс», как старение) [24]. Если это действительно так, использование горметического ответа и изучение его механизмов в геронтологических исследованиях может быть продуктивным при разработке эффективных средств геропротекторной коррекции и продления жизни.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1990.
3. Кольтовер В. К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 33–40.
4. Обухова Л. К. Химические геропротекторы и проблема увеличения продолжительности жизни // Успехи химии. 1975. Т. 44. С. 1914–1925.
5. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988.
6. Aliste A. J., Del Mastro N. L. Ascorbic acid as radiation protector on polysaccharides used in food industry // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2004. Vol. 249. P. 131–133.
7. Almstrup K., Fernandez M. F., Petersen J. H. et al. Dual effects of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves // Environm. Hlth Perspect. 2002. Vol. 110. P. 743–748.
8. Anisimov V. N. Life span extension and cancer risk: myths and reality // Exp. Geront. 2001. Vol. 36. P. 1101–1136.
9. Bakan V., Demirtas I., Dulger H. The antioxidant paradox or antioxidant damage // Pediat. Surg. Int. 2004. Vol. 20. P. 903.
10. Bayne A. C., Sohal R. S. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on lifespan and oxidative stress resistance in the housefly *Musca domestica* // Free Radical Biol. Med. 2002. Vol. 32. P. 1229–1234.
11. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis // J.A.M.A. 2007. Vol. 297. P. 842–857.
12. Bonnefoy M., Drai J., Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives // Presse m.d. 2002. Vol. 31. P. 1174–1184.
13. Burger J. M., Hwangbo D. S., Corby-Harris V., Promislow D. E. The functional costs and benefits of dietary restriction in *Drosophila* // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 63–71.
14. Calabrese E. J., Baldwin L. A. Hormesis as a biological hypothesis // Environm. Hlth Perspect. 1998. Vol. 106. P. 357–362.
15. Cook R., Calabrese E. The importance of hormesis to public health // Environm. Hlth Perspect. 2006. Vol. 114. P. 1631–1635.
16. Diplock A. T. Antioxidants and disease prevention // Molec. Aspects Med. 1994. Vol. 15. P. 293–376.
17. Doubal S., Klemra P. The effect of antioxidants and dietary restriction on mortality curves // Age. 1999. Vol. 22. P. 101–105.
18. Duarte T. L., Lunec J. When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C // Free Radic. Res. 2005. Vol. 39. P. 671–686.
19. Eaton D. L., Klaassen C. D. Principles of Toxicology // In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th edn, Chapter 2 / Ed. C. D. Klaassen. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 13–33.
20. Emanuel L. M., Obukhova L. K. Types of experimental delay in aging patterns // Exp. Geront. 1978. Vol. 13. P. 25–29.
21. Feinman S. E. Beneficial and Toxic Effects of Aspirin (Pharmacology and Toxicology). Boca Raton, Florida: RC Press, 1993.
22. Frolkis V. V., Muradian K. K. Experimental life prolongation. New York: CRC Press, 1991.
23. Gems D., Partridge L. Stress-response hormesis and aging: «that which does not kill us makes us stronger» // Cell Metab. 2008. Vol. 3. P. 200–203.
24. Goto S. Hormesis and intervention of aging: An emerging paradigm in gerontology // Geriatr. Geront. Int. 2004. Vol. 4. P. 79–80.
25. Halliwell B. The antioxidant paradox // The Lancet. 2000. Vol. 355. P. 1179–1180.
26. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Vol. 11. P. 298–300.
27. Harman D. Free radical theory of aging. Increasing the functional life span // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 717. P. 1–15.
28. Hayes D. P. Nutritional hormesis // Europ. J. clin. Nutr. 2007. Vol. 61. P. 147–159.
29. Herbert K. E., Fletcher S., Chauhan D. et al. Dietary supplementation with different vitamin C doses: no effect on oxidative DNA damage in healthy people // Europ. J. Nutr. 2006. Vol. 45. P. 97–104.
30. Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector efficiency depends on viability of control population: life span investigation in *D. melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1996. Vol. 91. P. 155–164.
31. Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1999. Vol. 106. P. 233–240.
32. Le Bourg E., Rattan S. I. S. Hormesis and aging: What's the deal? // In: Mild Stress and Healthy Aging. Eds. Eric Le Bourg and Suresh I. S. Rattan. Netherlands: Springer, 2008. P. 1–4.
33. Magwere T., West M., Riyahi K. et al. The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 2006. Vol. 127. P. 356–370.
34. Maiorino M., Zamburim A., Roveri A., Ursini F. Prooxidant role of vitamin E in copper induced lipid peroxidation // FEBS Lett. 1993. Vol. 330. P. 174–176.
35. Masoro E. Overview of caloric restriction and ageing // Mech. Aging Dev. 2005. Vol. 126. P. 913–922.
36. Mattson M. P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways // Hum. Exp. Toxicol. 2008. Vol. 27. P. 155–162.
37. Melov S., Ravenscroft J., Malik S. et al. Extension of lifespan with superoxide dismutase/catalase mimetics // Science. 2000. Vol. 289. P. 1567–1569.
38. Mertz W. The essential trace elements // Science. 1981. Vol. 213. P. 580–583.
39. Minois N. Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 15–29.
40. Nakaidze N. Sh., Obukhova L. K., Smirnov L. D., Akifyev A. P. Influence of the geroprotector 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hydrochloride on the lifetime of *Drosophila*

melanogaster // Biol. Bull. Acad. Sci. USSR. 1978. Vol. 5. P. 505–508.

41. Neafsey P. J. Longevity hormesis. A review // Mech. Aging Dev. 1990. Vol. 51. P. 1–31.

42. Neafsey P. J., Boxenbaum H., Ciraulo D. A., Fournier D. J. A Gompertz age-specific mortality rate model of aging, hormesis, and toxicity: dose-response studies // Drug Metab. Rev. 1989. Vol. 20. P. 111–150.

43. Olshansky S. J., Hayflick L., Carnes B. A. No truth to the fountain of youth // Sci. Amer. 2002. Vol. 286. P. 92–95.

44. Osseni R. A., Rat P., Bogdan A. et al. Evidence of prooxidant and antioxidant action of melatonin on human liver cell line HepG2 // Life Sci. 2000. Vol. 68. P. 387–399.

45. Parsons P. A. Caloric restriction, metabolic efficiency and hormesis // Hum. Exp. Toxicol. 2000. Vol. 19. P. 345–347.

46. Phillips T., Leeuwenburgh Ch. Lifelong aspirin supplementation as a means to extending life span // Rejuvenat. Res. 2004. Vol. 7. P. 243–252.

47. Rattan S. I. S. Hormetic interventions in aging // J. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 3. P. 27–40.

48. Sacher G. A. Life table modification and life prolongation // In: Handbook of the biology of aging / Eds. C. E. Finch and L. Hayflick. New York: Van Nostrand-Reinhold, 1977. P. 582–638.

49. Sacher G. A., Trucco E. A Theory of the improved performance and survival produced by small doses of radiations and

other poisons // In: Biological Aspects of Aging / Ed. N. W. Shock. New York: Columbia University Press, 1962. P. 244–251.

50. Shock N. W. Systems Integration // In: Handbook of the Biology of Aging / Eds C. E. Finch and L. Hayflick. New York: Van Nostrand Reinhold, 1977. P. 639–665.

51. Spindler S. R. caloric restriction, longevity and the search for authentic anti-aging drugs // In: Anti-aging therapy for plastic surgery / Eds B. Kinney and J. Carraway. St. Louis: Quality Medical Publishing Inc, 2003. P. 63–72.

52. Vaiserman A. M. Irradiation and hormesis // In: Mild stress and healthy aging: Applying hormesis in aging research and interventions / Eds E. Le Bourg and S. I. S. Rattan. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2008. P. 21–41.

53. Weber H., Miquel J. Antioxidant supplementation and longevity // In: Nutritional aspects of aging / Ed L. H. Chen. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986. P. 2–49.

54. Williams K. J., Fisher E. A. Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: which is wrong, the antioxidants or the theory? // Curr. Opin. Clinical Nutr. & Metabolic Care. 2005. Vol. 8. P. 139–146.

55. Yeh S. L., Hu M. L. Antioxidant and pro-oxidant effects of lycopene in comparison with beta-carotene on oxidant-induced damage in Hs68 cells // J. Nutr. Biochem. 2000. Vol. 11. P. 548–554.

56. Yochum L. A., Folsom A. R., Kushi L. H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women // Amer. J. clin. Nutr. 2000. Vol. 72. P. 476–483.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 564–569

A. M. Vaiserman

GEROPROTECTORS: SPECIFIC ACTION OR HORMESIS?

Institute of Gerontology, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev 04114, Ukraine; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

In recent years, a number of nutrients and chemicals including antioxidants, vitamins, and hormones are widely advertised as «anti-aging» drugs («geroprotectors»). It is usually believed that life-extending capacity of geroprotectors may be attributed to their specific anti-aging mechanisms, even without solid scientific evidence. Induction of the hormetic adaptive response in stressed organisms could be alternative explanation. The evidence that life-extending effects of anti-aging drugs may be due to hormetic-like response is discussed in this analytic review.

Key words: *geroprotectors, hormesis, life extension*

Н. Г. Кочеткова¹, В. И. Ширяев², Б. М. Кувшинов², А. В. Аршинов²

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЕМПА СТАРЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

¹ Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, 454076 Челябинск, Медгородок-8; e-mail: ngr@chel.surnet.ru; ² Южно-Уральский государственный университет, кафедра прикладной математики, 454080 Челябинск, пр. Ленина, 76

Создана математическая модель для оценки иммунологического возраста и определения темпов старения иммунной системы у мужчин от 31 до 80 лет. Данная модель позволяет выявить пациентов с ускоренным темпом старения иммунной системы на основе определения «иммунологического» возраста, а также использовать ее для последующего мониторинга процесса старения и оценки эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий у лиц с признаками преждевременного старения иммунной системы.

Ключевые слова: иммунная система, темп старения, математическая модель

Процессы старения иммунной системы глубоко исследованы экспериментально. В онтогенезе установлено раннее начало возрастной инволюции центрального органа иммунной системы (тимуса) как у животных, так и у человека. В связи с этим в клинической практике возникает необходимость разработки объективных методов контроля индивидуального темпа старения иммунной системы человека на основе изучения иммунологических показателей крови.

В возрастной физиологии для оценки темпа старения организма и его отдельных систем в настоящее время широко используют анализ таких показателей, как биологический возраст (БВ), который определяют с помощью измерения ряда показателей и сопоставления с популяционной нормой на основе разработанных математических программ [2, 3, 7, 11]. По определению, биологический возраст — это «соответствие индивидуального морфофункционального уровня организма некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и скорость возрастных изменений адаптационных возможностей организма» [3]. Возможна оценка процессов старения на уровне отдельных систем, наиболее поражаемых при заболеваниях, ассоциированных с процессами старения.

Аналогичный подход был использован в настоящей работе для определения иммунологического возраста (ИВ) и оценки темпа старения иммунной системы. Целью работы было создание математической модели для оценки ИВ и определения темпов старения иммунной системы у мужчин от 31 до 80 лет. Работа опирается на математический аппарат, представленный в целой серии исследований [1, 5, 8–10]. О ее актуальности свидетельствует современный уровень исследований по этой тематике [4, 6, 12–19].

Материалы и методы

В исследование были включены 103 человека. Критериями включения служили мужской пол, возраст от 31 до 80 лет, исключения — заболевания иммунной системы, острые воспалительные заболевания и обострения хронических болезней, тяжелая соматическая патология, онкопатология, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, психические заболевания.

Иммунологические методы включали:

- определение популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови на основе иммунофенотипирования лимфоцитов с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» (Нижний Новгород);
- изучение уровней иммуноглобулинов А, М, G по G. Mancini и соавт., 1965; циркулирующих иммунокомплексов по В. Гашковой и соавт., 1978;
- определение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С1–С5 (Красильникова А. Р., 1968, Tanaka S. et al., 1986).

По результатам этих исследований в качестве исходных данных для оценки ИВ использованы 22 иммунологических показателя (абсолютные значения) у мужчин пяти возрастных групп от 31 до 80 лет.

Этапы исследования:

- 1) определение средних значений иммунологических показателей, характерных для каждого десятилетия жизни мужчин от 31 до 80 лет с помощью комитета линейных решающих правил, позволяющих

осуществить «распознавание образа» (ИБ) каждого обследуемого;

2) определение темпа старения обследуемого путем сопоставления его ИВ с должным, то есть характерным для данного десятилетия жизни;

3) сравнительная оценка уровней значимости используемых иммунологических показателей при определении «нормальных» средних значений иммунологических показателей для обследуемых разного возраста.

Математическая модель оценки ИВ

Значения используемых иммунологических показателей у пациентов в пределах каждой возрастной группы имеют существенный разброс, поэтому на содержательном уровне не удастся определить «нормальные» средние значения этих показателей и дать таким нормам содержательную интерпретацию. С учетом этих обстоятельств, единственным источником информации при построении модели, определяющей «нормальные» средние значения иммунологических показателей, остается фактическая измеряемая информация об обследованных пациентах. Таким образом, доступная для построения модели информация имеет вид обучающей выборки:

$$\{(x_{i1}, \dots, x_{iN}), v_i\}, i = 1, \dots, I, n = 1, \dots, N, \quad (1)$$

где $i = 1, \dots, I$ — номер обследуемого в выборке; $I = 107$ — количество анализируемых пациентов; $N = 22$ — количество измеряемых параметров иммунной системы; $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{iN})$, $i = 1, \dots, I$ — вектор измеряемых параметров иммунной системы i -го пациента; v_i , $i = 1, \dots, I$ — его календарный возраст.

Пусть также y_i , $i = 1, \dots, I$ — ИВ пациентов, $f: y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$, $i = 1, \dots, I$ — неизвестная функциональная зависимость, связывающая между собой ИВ обследуемого и значения параметров его иммунной системы.

Воспользуемся следующими предположениями: у пациентов младших возрастных групп чаще должен встречаться низкий ИВ, у пациентов старших возрастных групп — высокий ИВ; пациенты с близкими зна-

чениями измеряемых параметров иммунной системы должны иметь близкие оценки ИВ.

Из-за отсутствия иной информации о понятии ИВ, кроме представленной в обучающей выборке (1), указанные предположения позволяют дать следующее определение: оценка ИВ есть достаточно гладкая аппроксимация зависимости календарного возраста пациентов от значений измеряемых параметров их иммунной системы.

Рассмотрим условный пример. Пусть состояние пациента оценивается не 22, а одним-единственным измеряемым параметром иммунной системы x_{i1} , $i = 1, \dots, I$. Тогда информация о всех пациентах анализируемой выборки задает множество точек в координатах («значение измеряемого параметра иммунной системы»; календарный возраст пациента). Если бы возраст иммунной системы всех пациентов в точности соответствовал их календарному возрасту, это множество точек принадлежало бы некоторой гладкой функциональной зависимости $v_i = g(x_{i1})$, рис. 1, а. В действительности гладкой зависимости не возникает, поскольку пациенты с близкими значениями параметра x_{i1} могут существенно отличаться по своему календарному возрасту (см. рис. 1, б). Гладкая аппроксимация представленного множества точек — это такая возрастная характеристика пациентов, в рамках которой справедливо приведенное выше утверждение: все пациенты с близкими значениями измеряемого параметра иммунной системы имеют, соответственно, близкий уровень этой возрастной характеристики. Ее и будем называть ИВ.

Реальная ситуация отличается от этого условного примера двумя обстоятельствами:

1) состояние иммунной системы пациентов описывается не 1, а 22 разными измеряемыми показателями, то есть зависимость не имеет наглядного геометрического представления и ее необходимо аппроксимировать в многомерном виде: $y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$;

2) описание состояния пациентов в рамках используемых 22 измеряемых показателей не является исчерпывающим: на состояние иммунной системы влияют и другие неизмеряемые и неидентифицированные

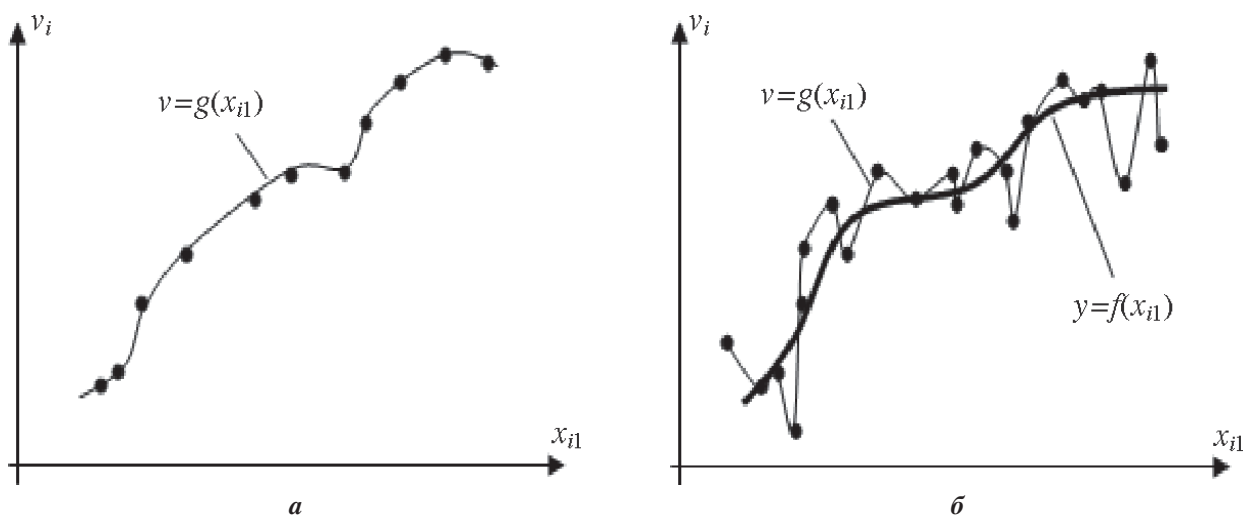


Рис. 1. Исходная информация о пациентах анализируемой выборки — условный одномерный пример (а, б — объяснение в тексте)

факторы, а значения измеряемых показателей, в свою очередь, замаскированы сопутствующими патологиями, которые были отмечены в начале статьи и не могут быть полностью исключены из анализа.

Если первое обстоятельство сохраняет возможность использовать стандартные математические процедуры аппроксимации многомерных зависимостей, то второе существенно усложняет задачу получения аппроксимации. Фактически речь идет о том, что значения показателей $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{iN})$, $i = 1, \dots, I$ измеряются с погрешностью. В такой ситуации можно без потери общности перейти к следующему предположению: значения измеряемых показателей иммунной системы известны точно, а календарный возраст каждого пациента определяется с погрешностью и известен лишь с точностью до возрастной группы, к которой он принадлежит (рис. 2).

Разработан математический аппарат, основанный на аппроксимации линий уровня функциональной зависимости $y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$ с помощью комитетных решающих правил, который позволяет решать задачу аппроксимации в такой специальной постановке.

Формальная запись математической конструкции, возникающей в результате решения задачи аппроксимации — комитетных решающих правил с логикой большинства, имеет вид:

$$\begin{cases} y < y_k, & \text{если } \sum_{q=1}^Q [a_{q1}^k x_{i1} + \dots + a_{qM}^k x_{iM}] < Q/2; \\ y > y_k, & \text{если } \sum_{q=1}^Q [a_{q1}^k x_{i1} + \dots + a_{qM}^k x_{iM}] > Q/2, \end{cases} \quad (2)$$

где $x_{im} = b_{m1} x_{i1} + \dots + b_{mN} x_{iN}$, $i = 1, \dots, I$, $m = 1, \dots, M$, $x_{in}' = (x_{in} - x_{ncp}) / \sigma_n$, $i = 1, \dots, I$, $n = 1, \dots, N$ — стандартные нормирующие преобразования [6] для значений параметров иммунной системы;

x_{ncp} , σ_n , $n = 1, \dots, N$ — математическое ожидание и среднеквадратическое отклонение n -го параметра по выборке;

$K = 5$ — количество анализируемых возрастных групп;

y_1, y_2, \dots, y_K — заранее заданные границы возрастных групп для разделения пациентов по ИВ (аналогично календарному возрасту используют разделение на десятилетия);

$[r] = -1$, если $r < 0$, $[r] = 1$, если $r > 0$ — пороговая функция;

$\{a_{q1}^k, \dots, a_{qM}^k\}$, $q = 1, \dots, Q$, $k = 1, \dots, K$ — набор параметров модели, задающих комитетное решающее

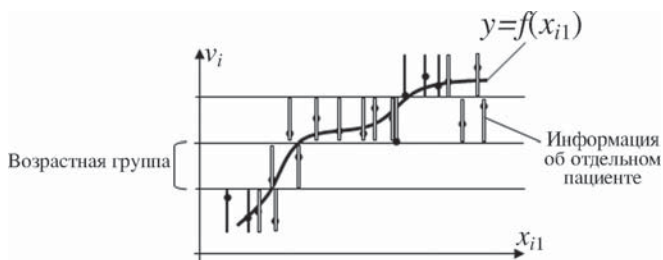


Рис. 2. Исходная информация в задаче аппроксимации функциональной зависимости $y_i = f(x_{i1}, \dots, x_{iN})$, условный одномерный случай

правило, то есть правило отнесения любого пациента с заданными значениями измеряемых параметров иммунной системы (x_{i1}, \dots, x_{iN}) , $i = 1, \dots, I$ к одной из возрастных категорий по ИВ.

При этом значения параметров модели, получаемые в результате решения задачи аппроксимации, обеспечивают выполнение условий:

$$\begin{aligned} & |\{i \in 1, \dots, I: v < v_k \Rightarrow y < y_k\}| \rightarrow \max \\ & \text{по } \{a_{km}\}, k = 1, \dots, K, m = 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (3)$$

где $|\{\cdot\}|$ — количество элементов множества.

Таким образом, набор значений коэффициентов $\{b_{mn}\}$, $m = 1, \dots, M$, $n = 1, \dots, N$ и $\{a_{q1}^k, \dots, a_{qM}^k\}$, $q = 1, \dots, Q$, $k = 1, \dots, K$ полностью определяет модель оценивания ИВ. Результат применения модели — это интервальная оценка ИВ y вида: $y_k < y < y_{k+1}$. (4)

«Нормальные» средние значения иммунологических показателей для каждой возрастной группы, таким образом, задаются неявно: «нормальными» считаются любые значения этих показателей, при которых пациент относится решающими правилами (2) по ИВ к той же возрастной категории, что и по календарному возрасту.

Результаты и обсуждение

Настоящее исследование проведено на базе лаборатории диагностики и коррекции преждевременного старения Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн. Была разработана программа для ЭВМ «Snake. Система компьютерной оценки биологического возраста иммунной системы человека и прогнозирования темпов ее старения» [1], предназначенная для ведения базы данных о результатах обследований и автоматизации расчетов по оценке ИВ.

В исследование в соответствии с приведенными критериями включения и исключения вошли 103 мужчины, распределение которых по возрасту представлено ниже.

Группа	Возраст, лет	n
1-я	31–40	20
2-я	41–50	36
3-я	51–60	21
4-я	61–70	8
5-я	71–80	18

Напрямую оценить качество работы модели не удастся, так как количественно понятие ИВ определяется в рамках самой модели и нет возможности проверить точность полученных оценок экспертно. Косвенная оценка качества — доля пациентов в анализируемой выборке, для которых значения календарного возраста объясняются значениями

Уровни значимости измеряемых параметров иммунной системы для оценки иммунологического возраста

Показатель	Значимость, %					Среднее по выборке
	Возраст, лет					
	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	
1 Кол-во лейкоцитов	0	2	2	8	11	5
2 Кол-во лимфоцитов, %	0	4	0	4	9	3
3 CD3, абс.	4	5	5	6	1	4
4 CD4, абс.	3	2	3	6	4	3
5 CD8, абс.	2	5	3	2	2	3
6 CD22, абс.	10	10	0	4	1	5
7 CD95, абс.	6	0	16	6	4	6
8 CD25, абс.	3	7	4	4	1	4
9 CD16, абс.	10	7	2	8	4	6
10 ИКО166, абс.	4	1	0	1	6	2
11 IgA	8	6	8	3	13	8
12 IgM	2	3	18	9	2	7
13 IG	5	2	6	0	12	5
14 CH50	12	8	9	4	1	7
15 C1	4	0	2	4	5	3
16 C2	7	1	3	1	1	3
17 C3	0	1	2	1	1	1
18 C4	0	0	2	4	1	2
19 C5	2	12	1	4	0	4
20 ЦИК	10	15	2	8	11	9
21 Размеры ЦИК	3	8	9	7	11	8
22 Апоптоз, абс.	4	1	1	8	0	3

Примечание. ЦИК — циркулирующие иммунокомплексы

иммунологических показателей, — составила 74 % от общего числа обследуемых (доля пациентов, которые попали в одну и ту же возрастную группу по календарному и иммунологическому возрасту).

Уровни значимости разных параметров иммунной системы оцениваются по значениям параметров модели $\{b_{mn}\}$, $m=1, \dots, M$, $n=1, \dots, N$ и $\{a_{qk}^k, \dots, a_{qm}^k\}$, $q=1, \dots, Q$, $k=1, \dots, K$. В таблице для каждой возрастной группы и в среднем по выборке указаны уровни, полученные оценкой уровней значимости для использованного набора из 22 параметров.

Выводы

Таким образом, разработанная математическая модель позволяет определить темп старения иммунной системы у мужчин от 31 до 80 лет, выявить пациентов с ускоренным темпом старения иммунной системы на основе определения ИВ и исполь-

зовать модель для последующего мониторинга процесса старения.

Литература

- Аршинов А. В., Кочеткова Н. Г., Ширяев В. И. и др. Snake. Система компьютерной оценки биологического возраста иммунной системы человека и прогнозирования темпов ее старения: Свид. о регистрации программы для ЭВМ № 2006612651.—27.07.2006.
- Белозёрова Л. М. Метод определения биологического возраста по работоспособности // Клиническая геронтология. 1988. № 2. С. 34–38.
- Белозёрова Л. М. Алгоритм создания методов определения биологического возраста человека // Эстетическая медицина. 2006. Т. 5. № 2. С. 199–204.
- Белый Ю. Н., Кислов В. Я., Кислов В. В., Колесов В. В. Элементы биоуправления: системный подход при диагностике и коррекции функционального состояния организма человека // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2003. № 10. С. 21–38.
- Блинов А. Б., Кувшинов Б. М., Челядин А. С., Ширяев В. И. Метод многокритериального ранжирования предпочтительных в разнородных условиях // Вестник компьютер. и информ. технологий. 2007. № 4. С. 27–39.
- Гриценко В. И., Алеев Л. С., Котова А. Б. и др. Кибернетика и биомедицина: состояние и проблемы развития // Кибернетика и системный анализ. 2003. № 4. С. 181–188.

7. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии. М.: УРСС, 2002.
8. Кувшинов Б. М., Шапошник И. И., Ширяев В. И., Ширяев О. В. Использование комитетов в задачах распознавания образов с неточными экспертными оценками // Изв. РАН. Теория и системы управления. 2002. № 5. С. 87–94.
9. Кувшинов Б. М., Ширяев О. В., Богданов Д. В. и др. Система классификации многопараметрических объектов для задач распознавания образов с неточной априорной информацией // Информ. технологии. 2001. № 11. С. 37–43.
10. Кувшинов Б. М., Ширяев О. В., Шапошник И. И. Система диагностики заболеваний методами распознавания образов и классификации в n -мерном пространстве // Информ. технологии. 2000. № 6. С. 43–47.
11. Мещанинов В. Н., Гаврилов И. В. Методика определения биологического возраста человека: Инф. письмо. Екатеринбург, 1995.
12. Миронкина Ю. Н., Бобров А. Ф. Информационная технология статистического синтеза критериев и алгоритмов оценки функционального состояния человека в прикладных медико-биологических исследованиях // Информ. технологии. 1998. № 3. С. 41–47.
13. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 149–165.
14. Ногин В. Д. Принятие решений в многокритериальной среде: количественный подход. М.: Физматлит, 2005.
15. Суворов Н. Б. Информационная составляющая в биоправлении функциональным состоянием человека // Информационно-управляющие системы. 2002. № 1. С. 57–64.
16. Халявкин А. В., Яшин А. И. Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдержанию. Биологические предпосылки // Проблемы управления. 2004. № 4. С. 57–61.
17. Aspinall R. Longevity and the immune response // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 273–278.
18. Khachai M. Yu., Mazurov V. D., Rybin A. I. Committee constructions for solving problems of selection, diagnostics, and prediction // Proc. Steklov Institute Math. 2002. № 1. P. 67–101.
19. Penna T. J. P. A bit-string model for biological aging // J. Stat. Physics. 1995. Vol. 78. P. 1629–1633.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 570–574

N. G. Kochetkova¹, V. I. Shiryaiev², B. M. Kuvshinov², A. V. Arshinov²

THE MATHEMATICAL MODEL FOR IMMUNOLOGICAL AGING RATE EVALUATION

¹Regional clinic therapeutic hospital for war veterans, Medgorodok-8, Chelyabinsk 454076;
e-mail: ngp@chel.surnet.ru; ²South-Ural State University, 76 pr. Lenina, Chelyabinsk 454080, Russia

The mathematical model was created to evaluate the immunological age and immunological aging rate in men between 31 and 81. This model enables to evaluate the immunity aging rate among men of this age, diagnose the patients with the increased aging rate by determining their immunological age, and use it for the follow-up monitoring of the aging process and evaluation of the therapeutic and rehabilitation treatment efficiency for this group of people.

Key words: *immune system, aging rate, mathematical model*

С. В. Анисимов

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: I. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ И ВЗРОСЛОЙ ТКАНИ*

Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, пр. Тихорецкий, 4; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. акад. В. А. Алмазова Росмедтехнологий, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; e-mail: askold5@front.ru

Согласно современным представлениям, моторная симптоматика при болезни Паркинсона обусловлена, преимущественно, гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции головного мозга. В течение последних десятилетий были разработаны и испытаны многочисленные схемы клеточной терапии, основанные на трансплантации донорских клеток (выделенных из эмбриональных и взрослых тканей), использовании мезенхимальных, нейральных и эмбриональных стволовых клеток человека. Несмотря на прогресс, достигнутый в данной области, широкому применению основанных на клеточной терапии подходов в лечении болезни Паркинсона препятствует ряд важных факторов. Среди них выделяют как этические, так и технологические факторы, а также риски, связанные с аспектами безопасности клеточной терапии. В предлагаемом обзоре, состоящем из четырех частей (Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. Трансплантация эмбриональной и взрослой ткани; II. Применение соматических стволовых клеток; III. Применение неонатальных, фетальных и эмбриональных стволовых клеток; IV. Риски и перспективы), предпринята попытка представить реалистичный взгляд на современное состояние проблемы и на применение клеточной терапии (в том числе основанной на стволовых клетках) для лечения болезни Паркинсона. В обзоре рассматриваются особенности индивидуальных типов клеток, технология дифференциации и техника трансплантаций, а также ключевые аспекты безопасности клеточной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, клеточная терапия, стволовые клетки

Введение

Болезнь Паркинсона (БП, дрожательный паралич) — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое проявляется характерной моторной симптоматикой, включающей выраженную брадикинезию, ригидность, тремор и неустойчивое положение при ходьбе после изменения положения тела. В начале болезни симптомы обычно выражены слабо и проявляются на одной стороне тела, однако постепенно их проявления усиливаются, распространяясь на обе стороны тела. Тяжесть

заболевания, в большинстве случаев, нарастает медленно, в течение многих лет, при этом скорость его развития широко варьирует [131]. Клинические формы различают в зависимости от преобладания того или иного симптома (ригидно-треморную, ригидно-акинетическую, акинетическую и т. д.). Впервые описанное Джеймсом Паркинсоном (1755–1824) в 1817 г. в монографии «Эссе о дрожательном параличе» (см. [143]; название «болезнь Паркинсона» используется с 1861 г.), это заболевание в настоящий момент является вторым наиболее широко распространенным нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера.

Хотя точная оценка эпидемиологических показателей БП затруднена многими факторами [170], принято считать, что распространенность ее в развитых странах составляет приблизительно 0,1% в общем объеме популяции и 1,0% у людей старше 60 лет [100, 180]. Всего же в мире БП страдают около 4 млн человек. Широко распространена БП и в России, где ею страдают свыше 300 тыс. человек. Средний возраст начала заболевания составляет 50–60 лет, однако выделяют клинические формы раннего паркинсонизма (паркинсонизма с ранним началом) и юношеский (ювенильный) паркинсонизм, к которым относят случаи первичного паркинсонизма, развившиеся в возрасте до 45 и до 20–25 лет, соответственно [1]. Обусловленные генетической патологией случаи составляют относительно небольшую долю всех случаев БП (около 5%), при этом отмечается значительная гетерогенность генетических факторов, лежащих в основе заболевания, — наследуемых (семейные формы) или спорадических мутаций [65, 155]. К настоящему времени идентифицирована целая группа генов, мутации в которых приводят к развитию БП: в частности, ген α -синуклеина [153] и паркина [90]. Белок α -синуклеин является со-

* Работа поддержана государственным контрактом Министерства образования и науки Российской Федерации № 05.512.11.2219

ставной частью характерных для БП интранейрональных включений (телец Леви), в то время как белок паркин непосредственно участвует в его деградации [90, 172]. Следует отметить также мутации в генах *Uchl1* [103], *Dj1* [18], *Pink1* [192] и *Lrrk2* (кодирующем белок дардарин) [60]. Более того, повышенный риск развития БП связывают с единичными нуклеотидными полиморфизмами в генах, функционально связанных с клеточными системами детоксикации и антиоксидантной защиты (гены цитохрома P450 (*Cyp2d6*), параоксоназы, N-ацетилтрансферазы, супероксиддисмутазы и др.) [5, 6], транспорта и биосинтеза дофамина (моноаминоксидазы A и B, катехол-O-метилтрансферазы, тирозингидроксилазы, дофаминовых рецепторов и транспортеров дофамина и др.), липидного обмена и митохондриального цикла. Однако в целом этиология БП (идиопатического паркинсонизма) остается неясной, хотя не вызывает сомнений большая роль факторов окружающей среды [39]. Кроме БП, первичный паркинсонизм может проявляться при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях («паркинсонизм-плюс»), включая мультисистемную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, прогрессирующий надъядерный (супрануклеарный) паралич (синдром Стила—Ричардсона—Ольшевского) и болезнь диффузных телец Леви, а также имеющую наследственную природу фронтотемпоральную деменцию с паркинсонизмом. Проявления паркинсонизма могут наблюдаться и при определенных наследственных заболеваниях, поражающих центральную нервную систему, включая болезнь (синдром) Хантингтона, болезни Вильсона—Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия (дегенерация)), Галлервордена—Шпатца (прогрессирующая ригидность) и некоторые другие. Вторичный же (симптоматический) паркинсонизм имеет очевидную или устанавливаемую в ходе обследования причину и может быть обусловлен инфекционным (например, болезнь Уиппла, летаргический энцефалит Экономо) или травматическим поражением головного мозга, лекарственными или токсическими воздействиями (в первую очередь, воздействием 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и его метаболитов), а также эндокринными (гипотиреоз), сосудистыми (атеросклероз) или опухолевыми заболеваниями и в целом проявляется сходной симптоматикой.

Следует особо отметить, что, в отличие от прочих патологических состояний, сопровождающихся генерализованным нейродегенеративным процессом (в частности, болезни Альцгеймера, болезни

(синдрома) Хантингтона, амиотрофического lateralного (бокового) склероза, травм головного и спинного мозга, сенильной нейродегенерации или нейродегенерации, обусловленной ВИЧ-инфекцией, шизофренией или метаболическими (включая уже упомянутые болезни Вильсона—Коновалова и Галлервордена—Шпатца, а также болезни Гоше, Менкеса, Сандхоффа (амавротическая идиотия Сандхоффа), Тея—Сакса и др.), с патологической точки зрения БП обусловлена дегенерацией и гибелью единственного типа клеток, локализованных в определенной анатомической структуре, — то есть крупных дофаминергических (дофаминовых) нейронов компактной части черного вещества головного мозга (*substantia nigra pars compacta*), также известных как субпопуляция (клеточная группа) дофаминергических нейронов A9 [14, 123, 189]. Потеря значительного количества дофаминергических нейронов субпопуляции A9 приводит к потере и их проекции в полосатое тело (*corpus striatum*) — анатомической структуре, в которой находятся подкорковые центры экстрапирамидной системы, в частности — в скорлупу полосатого тела (*putamen*). Этот процесс играет центральную роль в развитии характерной для БП моторной симптоматики [14, 123, 189]. При этом осуществляющая иннервацию хвостатого ядра (*nucleus caudatus*) полосатого тела субпопуляция дофаминергических нейронов A10 (локализованная в вентральной области, непосредственно примыкающей к *substantia nigra* покрывки среднего мозга (вентральный тегментум)) поражается патологическим процессом в значительно меньшей степени [154, 188]. Соответственно, теоретическая возможность возместить потерю единственного типа клеток в конкретной анатомической структуре является весьма привлекательной с точки зрения лечения паркинсонизма (и в первую очередь БП) при помощи заместительной клеточной терапии.

В то же время, необходимо отметить, что симптоматика БП отнюдь не ограничивается проявлениями поражения дофаминергической системы [20, 78]. При прогрессировании заболевания у значительного числа больных могут наблюдаться депрессия, расстройства сна, признаки поражения автономной нервной системы; в основе этой симптоматики лежит поражение адренергических, серотониновых (серотонинергических) и холинергических нейронов головного мозга. Необходимо отдельно указать на значительную частоту развития болевого синдрома смешанной этиологии у больных БП, при этом интенсивность боли может

в некоторых случаях быть весьма высокой [63]. Механизм развития болевого синдрома при БП не определен до сих пор [50]. Данные примеры (развитие нервно-психических расстройств и болевого синдрома) позволяют заключить, что патофизиологическая картина БП на поздних стадиях имеет весьма сложный характер и проявляется широким спектром симптомов. Этот фактор является немаловажным в отборе пациентов, являющихся подходящими кандидатами для заместительной клеточной терапии.

Лечение болезни Паркинсона

Открытие способности аминокислотного предшественника дофамина L-3,4-диоксифенилаланина (L-ДОФА, леводопа; [32]) эффективно подавлять моторную симптоматику паркинсонизма (преимущественно ригидность и брадикинезию) коренным образом изменило тактику лечения БП [127]. Несмотря на создание новых фармацевтических препаратов, в основе которых лежат иные механизмы действия [121], заместительная фармакотерапия, основанная на применении L-ДОФА, до сих пор остается основой успешной терапии БП. Применение L-ДОФА в первые годы лечения обычно эффективно купирует основные проявления моторной симптоматики БП. В то же время, у некоторой части пациентов такая терапия оказывается малоэффективной. Еще более значимо то обстоятельство, что продолжительное (5–10 лет) лечение БП связано с развитием значимых побочных эффектов, включая развитие ортостатической гипотензии [128], лекарственных дискинезий (ЛД; [44]), моторных (двигательных) флюктуаций [125, 137], известных как феномен «включение—выключение» («on—off»), и осложнений со стороны психической сферы [64] (см. также [2, 22, 124, 140]). Кроме того, наблюдается значительное снижение эффективности фармакотерапии (феномен истощения конца дозы; [116]). Важно, что у 50% пациентов осложнения развиваются в течение 5 лет от начала лечения [178]. Прогрессирование заболевания обуславливает развитие таких симптомов, как застывание (внезапная утрата двигательной активности в течение нескольких секунд или минут), депрессия, расстройства автономной нервной системы со всеми их проявлениями, неустойчивое положение при ходьбе после изменения положения тела; все эти симптомы не поддаются терапии леводопой. Проявления некоторых из перечисленных осложнений (наиболее важным из которых следует

признать феномен истощения конца дозы) могут быть частично компенсированы применением антипаркинсонических препаратов нового поколения, усложнением схемы проводимой фармакотерапии либо балансировкой ее параметров [121]. В то же время, следует признать, что лечение ни по одной схеме не способно остановить или обратить развитие БП. По мере неуклонного повышения значимости симптоматики заболевания и истощения возможностей консервативной фармакотерапии больные БП неизбежно становятся инвалидами. Значимо снижается и продолжительность жизни больных БП [82], при этом смерть наступает от причин, связанных с нервной системой, психическими заболеваниями, эндокринными и метаболическими нарушениями [157].

Не вызывает сомнений необходимость поиска альтернативных, принципиально отличных от традиционной фармакотерапии подходов к лечению БП на поздних стадиях, способных обеспечить поддержание качества жизни больных в течение длительного времени. Паллиативным методом стала попытка применить систему, основанную на интрадуоденальном или интраеюнальном введении суспензии леводопы или карбидопы [135, 138]. Данный метод введения (требующий проведения перкутанной (чрескожной) эндоскопической гастростомии или еюностомии) позволяет несколько снизить суммарную суточную дозу препарата, выраженность симптомов и осложнений фармакотерапии (в первую очередь, феномена «включение—выключение»), однако он, хотя и применялся в клинике с 1991 г., не получил сколько-нибудь широкого распространения. Принципиально иной стратегией, призванной снизить скорость утери моторных функций либо привести к их частичному восстановлению, стало радикальное хирургическое вмешательство (в форме таламотомии, паллидотомии или субталамотомии), см. [97]. Однако, несмотря на то, что в ряде случаев хирургические вмешательства могут снизить выраженность некоторых симптомов БП, достигнутые результаты характеризуются высокой вариабельностью и обычно не являются постоянными. Более перспективным является подход, основанный на высокочастотной стимуляции глубоких структур головного мозга через тонкий электрод (см. [152]). Во многих случаях этот метод позволяет значительно снизить выраженность брадикинезии и ригидности, а также длительность «фазы выключения», что допускает снижение суточной дозы леводопы и уменьшает риск развития дискинезий [141]. Особенно пло-

дотворными в данной области стали последние годы, что обусловлено прогрессом технологии и накоплением значительного опыта практикующими данную технику хирургами. Однако и в этом случае частота осложнений процедуры достаточно значима и включает как таковые после собственно стереотаксической хирургической операции и вентрикулографии, так и связанные с имплантацией электрода и высокочастотной электростимуляцией (в том числе депрессии) [152, 190].

В настоящее время высокочастотная стимуляция глубоких структур головного мозга считается одним из наиболее перспективных методов для терапии БП на поздних стадиях, и исследования в данной области активно продолжаются. В то же время, именно основанные на клеточной терапии (заместительной клеточной терапии) подходы считаются наиболее многообещающими с точки зрения терапии БП на поздних стадиях. При этом основанная на их использовании стратегия считается применимой в широкой клинической практике в ближайшем будущем. Ключевым фактором признается то, что патогенез заболевания связан с потерей единственного типа клеток, локализованного в единственной анатомической структуре: это делает БП более приемлемой мишенью клеточной терапии, чем подавляющее большинство прочих нейродегенеративных заболеваний (включая болезнь Альцгеймера). Следует, однако, отметить, что применение для терапии БП человеческого клеточного материала (в первую очередь эмбрионального) является поводом для многочисленных спекуляций. Данный обзор ставит перед собой задачу сформировать у читателей реалистичный взгляд на данный подход и на принципы, лежащие в основе индивидуальных техник заместительной клеточной терапии болезни Паркинсона, а также на их сильные и слабые стороны.

Трансплантация эмбрионального/ фетального клеточного материала при болезни Паркинсона

Принцип трансплантации эмбриональной и фетальной ткани (включая нервную ткань) в интересах терапии определенных заболеваний отнюдь не является новым. Ранние эксперименты по трансплантации ткани коры головного мозга и ткани спинного мозга у животных (в том числе межвидовые трансплантации) проводились в разных странах еще в конце XIX—первых годах XX в. (Thompson W. G., 1890, [182]; Saltykow S., 1905

[162]; Shirres D. A., 1905 [173]); следует отметить, что процитированная диссертационная работа отечественного анатома С. Н. Салтыкова (1874—1964) велась в Базеле, Швейцария. Первая попытка трансплантации эмбриональной/фетальной нервной ткани была, судя по всему, осуществлена итальянским исследователем G. Del Conte в 1905 г.: сайтом трансплантации являлся головной мозг экспериментальных животных (работа опубликована в 1907 г., [38]). В последующие десятилетия некоторый относительный успех был достигнут рядом исследователей, осуществлявших пересадку ганглиев спинного мозга в головной мозг эмбрионов крыс (Ranson S. W., 1914, [156]; Tidd C. W., 1932, [183]). Необходимо, однако, отметить, что эти данные противоречили результатам десятков безуспешных экспериментов, проводимых другими исследователями. Следует выделить работу американского врача E. H. Dunn, которая с 1904 г. проводила эксперименты по пересадке фрагментов коры головного мозга новорожденным крысам (в возрасте 9—10 дней); согласно ее данным, в четырех экспериментах из 44 отмечалось приживание трансплантата (работа опубликована в 1917 г., [42]). Эти важные результаты свидетельствовали в пользу того, что ткань головного мозга новорожденных имеет лучшие шансы перенести трансплантационную процедуру, чем ткань головного мозга взрослых. Подчеркнем, что особое значение придавалось как возрасту донора нервной ткани, так и уровню васкуляризации сайта трансплантации. В целом, достигнутые в этих экспериментах результаты представляли собой значительный шаг вперед от догмы «головной мозг неприемлем как сайт трансплантации». Показательно, однако, что многочисленные эксперименты, осуществленные в течение нескольких следующих десятков лет, демонстрировали широкую вариабельность достигнутых результатов. Следует выделить ключевую работу W. E. Le Gros Clark (1940 г.), в которой было продемонстрировано превосходство ткани фетального головного мозга в отношении возможности пережить трансплантационную процедуру [102]. В последующем, трансплантации нервной ткани головного мозга были осуществлены в отношении широкого спектра экспериментальных моделей, включая модели болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона и спиноцеребеллярных дегенераций (мозжечковых атаксий), см. исторические обзоры [52, 165]. Тем не менее, лишь в 70-х гг. XX в. скептицизм научного сообщества удалось преодолеть; решающую роль в этом сы-

грала ставшая классической работа, в ходе которой меченные радиоактивным изотопом незрелые нейроны мозжечка неопровержимо продемонстрировали способность пережить трансплантационную процедуру и завершить дифференциацию в головном мозге реципиента [33]. В последующее же десятилетие удалось достичь решающего прорыва в данной области. Ключевой успех был продемонстрирован экспериментами, основанными на трансплантации фетальной нервной ткани, служащей субстратом заместительной клеточной терапии грызунов-моделей БП [16, 144]. Используемая модель основана на введении в структуры головного мозга грызунов нейротоксина 6-гидроксидофамина, блокирующего синтез дофамина в эндогенных дофаминергических нейронах, что приводило к развитию характерной для БП симптоматики [185, 191]. Данная модель является простой в использовании и маловариабельной, что позволяет ей до сих пор занимать важнейшее место в арсенале экспериментальной неврологии. Проводившиеся с конца 1970-х гг. эксперименты заключались в использовании техники стереотаксической хирургии для введения в полосатое ядро (*corpus striatum*) модельных животных дофаминергических нейронов, выделенных из *substantia nigra* эмбрионов. Часть пересаженных нейронов оказалась способной пережить трансплантационную процедуру и частично восстановить иннервацию *corpus striatum*, нарушенную введением 6-гидроксидофамина, с частичным восстановлением синтеза и высвобождения дофамина. В результате этого выраженность характерных для БП симптомов трансплантации у модельных животных-реципиентов значительно снижалась.

В этих и других многочисленных экспериментах, проведенных в ходе последующих лет, удалось отработать многие ключевые аспекты, необходимые для успеха заместительной клеточной терапии БП, основанной на применении эмбриональной/фетальной нервной ткани. Одной из ключевых частей протокола стало использование человеческого клеточного материала — дофаминергических нейронов и их предшественников, выделенных из вентральной части мезенцефалона (среднего мозга) 6–9-недельных человеческих эмбрионов (использовался материал от терапевтических, гораздо реже — спонтанных аборт) [24]. Следует отметить, что по классификации ВОЗ эмбриональный период длится с 7-го по 48-й день с момента овуляции, фетальный — с 49-го дня. Накопление значительного объема данных экспериментальных

трансплантаций (пусть и в немалой степени дискретных) позволило сделать практические выводы в отношении отдельных технологических аспектов протоколов, учитывая последовательную отработку техники выделения донорских эмбриональных/фетальных клеток, подготовку клеточного материала к трансплантации, собственно трансплантации, иммуносупрессивную терапию реципиентов и анализа полученных после операций результатов. В ходе экспериментов были использованы не только уже упомянутые модели БП (крысы, мыши), но и более крупные животные, включая кошек и нечеловекообразных обезьян [8, 24, 186]. Второй важной моделью БП стала модель, основанная на токсичном действии синтетического наркотика *N*-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) и его метаболита 1-метил-4-фенилпиридина (МФП⁺) [91]. МФТП является также нежелательным побочным продуктом (контаминантом), образующимся в ходе синтеза меперидина (петицина) — синтетического опиата (аналога героина), используемого, в частности, в развивающихся странах для спинальной анестезии (в ситуации, когда отсутствуют местные анестетики). Несмотря на высочайшую токсичность МФТП, заставившую применить жесточайший комплекс мер безопасности, а затем постепенно свернуть его использование в эксперименте, основанная на его действии по отношению к дофаминергическим нейронам модель сыграла важную роль в отработке базиса заместительной клеточной терапии БП (см. ниже).

Хотя результаты экспериментов на приматах привели к меньшему успеху, чем многочисленные серии экспериментов на грызунах, во многих случаях трансплантация выделенных из *substantia nigra* фетальных нейронов также продемонстрировала возможность восстановить дофаминергическую иннервацию *corpus striatum* с формированием функциональных синаптических контактов, синтезом и высвобождением дофамина и соответствующим улучшением моторной симптоматики у модельных животных. Работы с приматами послужили необходимым «связующим звеном» между экспериментами с грызунами и последующей практической работой с пациентами. Полученные в ходе этих опытов данные оказались неоценимы для успеха последовавших серий экспериментальной заместительной клеточной терапии у пациентов с вторичным паркинсонизмом. В середине 80-х гг. XX в. сразу несколько исследовательских групп подошли к практическому применению эмбрионального/фетального клеточного материала

у человека. Первыми реципиентами экспериментальных трансплантаций стали лица, страдающие тяжелыми осложнениями приема МФТП (см. [13, 101]). Следует особо указать, что, в отличие от идиопатической БП, вторичный паркинсонизм, вызванный приемом МФТП (целенаправленным или случайным, как контаминанта мепередина) поражает иной возрастной контингент — преимущественно лиц среднего возраста и молодых. При этом тяжелое поражение дофаминергических нейронов головного мозга развивается очень быстро и является практически необратимым (см. [43]). Попытки компенсировать развитие моторной симптоматики при помощи фармакотерапии во многих случаях оказывались малопродуктивными, и пациенты видели в экспериментальной терапии единственную альтернативу инвалидности как трагическому исходу наркотической интоксикации (иногда однократной). Фактически же, вторичный паркинсонизм представлял собой в таких случаях модель БП на поздних стадиях.

Первыми (и сразу ставшими классическими) работами с практическим использованием возможностей заместительной клеточной терапии вторичного паркинсонизма, реже идиопатического (БП), стали начатые в конце 1980-х гг. работы североамериканских и европейских (испанских и шведских) групп [55, 77, 94, 110, 120, 122, 145, 158, 168, 176, 194]. Сообщения о первых результатах были дополнены «промежуточным» анализом эффективности подхода [96, 109] и в совокупности оказали огромное влияние на научное и врачебное сообщество. Результаты этой и последующей серий трансплантаций человеческого клеточного материала пациентам с более детальным анализом технических аспектов трансплантационных процедур [53, 68, 71, 74, 108, 151] позволили сделать ряд важнейших выводов. Прежде всего, основанная на использовании человеческого эмбрионального/фетального клеточного материала (дофаминергических нейронов и их предшественников, выделенных из мезенцефалона (среднего мозга) плода) заместительная клеточная терапия действительно способна уменьшать выраженность моторной симптоматики у больных БП или вторичным паркинсонизмом. Критичным явилось понимание того, что клиническое улучшение даже в случае успешного исхода трансплантации развивается постепенно (в течение 6–24 мес после операции), что связывают с продолжительностью развития, роста и окончательной дифференциации донорских дофаминергических нейронов, интегрирующихся в существующую си-

стему иннервации структур головного мозга [149]. В отдельных работах прямо указывалось на то, что снижение выраженности моторной симптоматики у реципиентов трансплантаций эмбрионального/фетального клеточного материала непосредственно обусловлен функциональным эффектом переживших трансплантацию клеток, частично восстанавливающих синтез дофамина в области введения клеток (сайте/сайтах трансплантации) [37, 74, 107, 111, 159]. Огромное значение имеют гистологические/иммуногистохимические данные, полученные в отдаленном периоде при изучении сайтов трансплантации. Особо важной работой стало посмертное исследование, проведенное через 11–16 лет после трансплантации больным БП клеток, выделенных из фетального мезенцефалона [104]. В ходе исследования было выявлено, что часть нейронов донорского происхождения содержат тельца Леви, содержащие α -синуклеин, что прямо указывает на поражение патологическим процессом и донорских клеток. В то же время, многочисленные дофаминергические нейроны эмбрионального/фетального происхождения выжили, интегрировались в систему межнейронных контактов и осуществляли свою функцию (проявлявшуюся клиническим улучшением, со снижением выраженности симптоматики) в течение многих лет после трансплантации [104].

Совокупность полученных результатов позволила заключить, что концепция заместительной клеточной терапии БП получила практическое подтверждение. Однако широкое применение ее технологии, отработанной в этих экспериментах, в клинической практике оказалось невозможным: к настоящему времени во всем мире было произведено лишь около 400 трансплантаций клеток, выделенных из ткани мезенцефалона человеческих эмбрионов/плодов по описанным показаниям. Это обусловлено несколькими весьма серьезными причинами. Прежде всего, важнейшее значение имеют очевидные этические трудности, связанные с использованием для трансплантаций клеточного материала, выделенного из человеческих эмбрионов (материал от терапевтических аборт) [17, 67, 187]. Во-вторых, лишь небольшая часть дофаминергических нейронов и их предшественников (иногда не более 3% клеток) оказывалась способной пережить выделение, диссоциацию (для создания клеточной суспензии или получения некрупных скоплений (агрегатов) клеток) и собственно трансплантационную процедуру (см. [56, 94]). Между тем, по имеющимся представлениям, для получения значимого результата (значительного улучшения

моторных функций у пациентов) число выживших дофаминергических нейронов должно составлять около 100–150 тыс. для каждой стороны головного мозга [26]. Это потребовало использования для трансплантаций весьма большого числа клеток, что, в свою очередь, вызвало необходимость использовать больший объем исходного эмбрионального материала. В результате, для каждой трансплантации (то есть для каждой стороны головного мозга) приходилось использовать до 4–8 человеческих эмбрионов.

Массовая гибель донорских нейронов в сайте трансплантации (острая или отсроченная) может быть спровоцирована несколькими факторами, среди которых выделяют гипоксию и гипогликемию донорской ткани, аксотомию (то есть пересечение отростков) и механические повреждения нейронов в ходе процедуры диссоциации клеточного материала, повреждение нейронов свободными радикалами, неблагоприятное микроокружение (в частности, дефицит факторов роста) в сайте трансплантации и некоторые другие [26, 45]. Начиная с момента выделения клеточного материала из ткани эмбрионального/фетального мезенцефалона и в течение всей многоэтапной процедуры получения клеток в пригодной для проведения трансплантационной процедуры форме, на клетки оказывают влияние факторы, вызывающие их гибель. При этом дофаминергические нейроны и их предшественники являются крайне чувствительными к воздействию неспецифических и специфических факторов среды, что, в конечном итоге, и приводит к их массовой гибели. В ходе нескольких важных работ были предприняты попытки улучшить выживаемость нейронов за счет изменения техники процедуры диссоциации клеток либо использования небольших фрагментов донорской ткани (см., например, [75, 122]). В других случаях в ходе трансплантации использовали разнообразные факторы, включая блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы перекисного окисления липидов, каспазы и р38 MAP-киназы либо известные нейротрофические факторы, включая нейротурин (*NTN*), нейротрофический фактор глиальных клеток (*GDNF*), нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*) и фактор роста фибробластов 2 (*FGF2*), также известный как основной фактор роста фибробластов (*bFGF*). Основанные на этой тактике подходы были использованы в широком ряде экспериментальных работ [29, 41, 73, 115, 126, 132, 160, 161, 169, 175, 179, 198] и в клинических испытаниях (см. обзоры [25, 26]). Был достигнут частичный

успех: сообщалось о том, что основанные на использовании разных факторов подходы позволяют предотвратить гибель не полностью идентичных клеточных субпопуляций [89]. Соответственно, использование интегрированного подхода, основанного на применении нескольких нейротрофических факторов и адаптированных техник вместе, может позволить увеличить совокупную выживаемость трансплантируемых нейронов [73].

Чрезвычайно сложную проблему представляет организация логистики трансплантационной процедуры, которая в данном случае предусматривает синхронизацию действий трех бригад, производящих: 1) прерывание беременности (терапевтические аборт; как уже говорилось, материал от спонтанных абортов используется лишь в редких случаях); 2) подготовку клеточного материала (иссечение вентральной части эмбрионального/фетального мезенцефалона, диссоциация клеток); 3) инфузию клеточного материала в избранный сайт трансплантации (или несколько — при проведении мультисайтной трансплантации) при помощи стереотаксической хирургии. Согласно имеющимся экспериментальным данным, клеточный материал может быть сохранен в течение некоторого времени (до нескольких дней); эта процедура не оказывает значительного влияния на выживание донорских клеток в сайте трансплантации и на морфологию трансплантата [59, 86, 92]. В то же время, эта техника пока не опробована в фактических трансплантациях пациентам. Более того, попытки создать эффективный протокол для длительного сохранения донорского клеточного материала оказались связанными со значительными техническими трудностями [31, 58, 166].

Помимо несомненной технической сложности всех этапов трансплантационной процедуры, большое значение имеют также риск развития трансмиссивных заболеваний (аналогичных предусматриваемым при любой гемотрансфузии или трансплантации) и необходимость проведения длительного курса иммуносупрессивной терапии с целью предупреждения отторжения трансплантата (см. ниже). При всем этом, исход трансплантационной процедуры характеризуется весьма высокой вариабельностью, и вовсе не в каждом случае снижение выраженности симптомов заболевания перекрывает неизбежные риски для пациента (осложнений собственно хирургической процедуры, осложнений анестезии, осложнений иммуносупрессивной терапии и т. д.). В отношении вариабельности исхода трансплантационной процедуры

играют роль следующие важнейшие факторы: 1) параметры донорской ткани (клеточный состав, возраст донора — дней от имплантации); 2) техники подготовки клеточного материала (в первую очередь, техника диссоциации ткани вентрального мезенцефалона) и инфузии; 3) микроокружение в сайте трансплантации (анатомические особенности структур мозга, избранных в качестве сайта трансплантации, число сайтов трансплантации в головном мозге, тяжесть заболевания к моменту проведения трансплантационной процедуры (с соответствующим локальным фоном нейротрофических факторов, степенью сохранности собственной иннервации (нейронов, являющихся «мишенью трансплантации») и т. д.) и сопутствующие заболевания (в первую очередь, сосудистые нарушения)). Все эти и некоторые другие факторы делают труднопредсказуемым исход заместительной клеточной терапии БП и вторичного паркинсонизма, основанной на трансплантации эмбриональных/фетальных дофаминергических нейронов и их предшественников. В то же время, не представляет сомнений то обстоятельство, что в целом ряде документально зарегистрированных случаев метод дал отличные результаты, не только значимо снизив выраженность моторной симптоматики у пациентов, но и позволив некоторым пациентам, практически инвалидам, многократно уменьшить суточные дозы леводопы или даже полностью отменить ее прием [55, 69, 107, 112, 145, 194]. В отдельных случаях этот эффект сохранялся в течение продолжительного периода времени (более 10 лет) [148], фактически превосходящего ожидаемую выживаемость больных БП в тяжелой форме.

Немаловажным является то очевидное обстоятельство, что даже успешная заместительная клеточная терапия не оказалась способной снизить выраженность симптоматики, обусловленной нейродегенеративным процессом, не связанным с поражением дофаминергических нейронов (см. введение), что заставляет обратить пристальное внимание на необходимость разработки четких критериев отбора кандидатов для лечения при помощи этого метода. В прочих случаях клиническое улучшение являлось минимальным или отсутствовало (см. [15, 114]). Более того, у 15–50 % реципиентов отмечалось развитие такого важного осложнения заместительной клеточной терапии, как тяжелые дискинезии. Такие дискинезии (названные «индуцированными трансплантатом дискинезиями») персистировали без терапии леводопой, другими антипаркинсоническими препаратами или при при-

еме низких их доз [53, 70, 139]. В настоящее время считается, что развитие этого осложнения обусловлено действием таких факторов, как неравномерная («пятнистая») реиннервация сайта трансплантации, избыток высвобождаемого донорскими клетками дофамина (эта гипотеза оспаривается, в частности, в работе Р. Riccini и соавт. [150]), течение воспалительного процесса в смежных областях и/или невозможность формирования функциональных синаптических контактов. Еще одним важным фактором считается гетерогенность клеточных популяций, используемых как субстрат трансплантации (заместительной клеточной терапии): в состав трансплантационного материала входят как A9-, так и A10-субпопуляции дофаминергических нейронов, предшественники этих типов нейронов, а также прочие (недофаминергические) типы нейронов [15, 27, 28, 81, 98, 118, 196].

Наиболее критичным был неуспех двух крупных клинических испытаний, в которых в контролируемых условиях (дизайн подразумевал двойное слепое исследование с контролем в виде хирургии без трансплантации) вновь исследовалась эффективность трансплантаций фетальной нервной ткани в отношении моторной симптоматики при БП. Пациенты на поздних стадиях БП (40 и 32 пациента в двух исследованиях, соответственно) были рандомизированы, и экспериментальные группы получили билатеральные трансплантации клеток, выделенных из ткани мезенцефалона человеческих плодов [53, 139]. Полученные результаты продемонстрировали способность фетальных дофаминергических нейронов вызывать некоторое клиническое улучшение у пациентов более молодого возраста в одном случае [53] или у пациентов с меньшей выраженностью симптомов в другом [139]. Однако клинического улучшения не наблюдалось у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с более тяжелыми проявлениями заболевания. При обобщении результатов этих двух ключевых клинических испытаний было сделано заключение о том, что трансплантация клеток, выделенных из ткани мезенцефалона человеческих плодов, не может быть рекомендована в качестве средства лечения БП. В настоящее время не представляется возможным с полной достоверностью обосновать явные различия в результатах предшествовавших индивидуальных исследований и обоих двойных слепых клинических испытаний с контролем в виде хирургии без трансплантации. К сожалению, в ходе предшествовавших исследований (около 400 трансплантаций клеток, вы-

деленных из ткани мезенцефалона человеческих эмбрионов / плодов, больным с идиопатическим или вторичным паркинсонизмом) не проводилось систематического изучения того влияния, которое оказывают на исход трансплантации многие переменные технические параметры, перечисленные выше. В результате, оказалось достаточно сложно составить протокол, гарантирующий значимое клиническое улучшение и реципиентов трансплантации. Часть параметров выделения и подготовки клеточного материала и собственно его инфузии расцениваются как критические для исхода трансплантации. Среди них выделяют, в частности, число пересаженных клеток и даже минимальные различия в техниках работы с донорским клеточным материалом (в частности, длительность соответствующих этапов протокола). Эти два параметра непосредственно определяют выживаемость донорских клеток в сайте трансплантации. Также хирургическая (нейрохирургическая) техника, используемая для доставки клеточного материала в сайт/сайты трансплантации, играет важную роль в выживаемости донорских клеток в сайте трансплантации и возможности донорских дофаминергических нейронов формировать контакты с нейронами реципиента.

В данном случае ключевую роль играют такие технические параметры, как механическое воздействие, оказываемое в ходе инфузии на клеточный материал (следует особо упомянуть внутренний диаметр канюли, используемой для инфузии) [23], и особенности индивидуальных анатомических структур головного мозга как сайтов трансплантации. Не менее важны в этом отношении параметры подбора пациентов как кандидатов на проведение трансплантации клеток, выделенных из ткани мезенцефалона человеческих эмбрионов/плодов, в отношении сохранности функциональных «мишеней трансплантации», то есть собственных нейронов, с которыми донорские дофаминергические нейроны могли бы сформировать функциональные контакты (интеграция) [150]. Такие факторы, как ответ индивидуальных пациентов на терапию леводопой, тяжесть заболевания (выраженность симптоматики), возраст (а в потенциале и определенные контролируемые генетические факторы), должны быть приняты во внимание в ходе отбора кандидатов. Еще в середине XX в. были сформулированы основные критерии отбора больных БП для хирургического лечения [40], которые, в целом, применимы и в отношении клеточной терапии: 1) тяжелый тремор или ригидность (некупируемые

традиционной фармакотерапией); 2) отсутствие признаков быстрого прогрессирования заболевания; 3) отсутствие значимых сопутствующих заболеваний [40]. К настоящему времени выделяют также три дополнительных критерия: 1) относительно сохранное микроокружение в планируемых сайтах трансплантации (согласно данным инструментальных исследований и при наличии ответа на фармакотерапию); 2) возраст менее 60 лет; 3) сохранность интеллекта и психической сферы. При этом следует отметить, что эти критерии являются условными, носят исключительно рекомендательный характер и их использование не регламентируется ни в одной стране мира. Наконец, большое значение на исход трансплантации оказывает подбор схемы иммуносупрессивной терапии (см. [7, 106]). Данный фактор мог сыграть важную роль в неуспехе описанных выше клинических испытаний, поскольку, в отличие от более ранних исследований (в ходе которых проводилась длительная иммуносупрессивная терапия при помощи циклоспорина А, метипреднизолона и азатиоприна [25, 70, 194]), иммуносупрессивная терапия не проводилась вовсе [53] или проводилась в течение ограниченного времени [139] (этот вопрос будет более подробно рассмотрен в III части обзора).

В заключение данного раздела следует признать, что критическое переосмысление ключевых переменных, влияющих на исход трансплантации клеток, выделенных из ткани мезенцефалона человеческих эмбрионов / плодов, является абсолютно необходимым для успешного продолжения работ в данном направлении. К настоящему времени назрела необходимость проведения тщательно спланированного мультицентрового клинического испытания большого масштаба (двойного слепого, с контролем в виде хирургии без трансплантации). Только такое испытание, проводимое с учетом всех перечисленных выше ключевых технических факторов, может обеспечить успех широкого применения данного подхода (выработка рекомендаций по подготовке донорского клеточного материала, технике его трансплантации и т. д.). Схема подобного клинического испытания (планируемого к проведению в европейских странах) отрабатывается в настоящее время. В любом случае, следует отметить, что подход к терапии БП и вторичного паркинсонизма, основанный на трансплантации донорского материала эмбрионального / фетального происхождения, сыграл бесценную роль. Результаты многочисленных экспериментов и фактических трансплантаций пациентам доказали потенциал заместительной

клеточной терапии в отношении БП, — то есть способности донорских дофаминергических нейронов замещать в функциональном отношении утраченные в ходе развития заболевания собственные дофаминергические нейроны и снижать выраженность проявления ключевых симптомов БП.

Альтернативные источники клеточного материала. Трансплантация других типов ткани

Помимо эмбрионального / фетального мезенцефалона, существуют другие источники дофаминергических нейронов, способные служить субстратом заместительной клеточной терапии при БП. Вне данного метода применимы также клетки иной природы, синтезирующие нейротрофические факторы и способные оказывать нейротрофическое воздействие на собственные нейроны реципиентов (см. обзор [61]).

Одним из наиболее хорошо изученных субстратов трансплантаций при БП являются клетки мозгового вещества надпочечников. В данном случае эксперименты и последовавшие за ними практические трансплантации были основаны на гипотезе о том, что введение в *corpus striatum* больных БП клеток, активно высвобождающих катехоламины, будет оказывать нейротрофическое действие, стимулируя собственные дофаминергические нейроны реципиентов. С исторической точки зрения, трансплантация клеток мозгового вещества надпочечников в *corpus striatum* больных является первой документированной попыткой клеточной терапии БП на поздних стадиях [11]. В рамках этого не имеющего аналогов исследования двое больных получили трансплантацию аутологичных клеток мозгового вещества надпочечников, при этом авторы заключили, что «были достигнуты некоторые положительные результаты» [11]. В течение последующих лет было проведено несколько исследований потенциала взрослых и фетальных клеток мозгового вещества надпочечников в отношении клеточной терапии БП, однако результаты клинических испытаний оказались не вполне убедительными. Хотя в нескольких случаях опубликованные результаты трансплантаций были в определенной степени положительными [12, 34, 119, 120, 147], во многих других случаях выживаемость донорских клеток оказывалась нулевой или минимальной и клинического улучшения не отмечалось [4, 48, 51, 76, 80, 88, 93, 146, 193]. В результате критической переоценки совокупных результатов этих ис-

следований был сделан вывод о том, что при трансплантации больным БП клетки мозгового вещества надпочечников практически не способны выживать в течение продолжительного периода времени в паренхиме *corpus striatum* (несколько лучше — в латеральных желудочках головного мозга) и оказывать выраженный эффект на высвобождение дофамина собственными дофаминергическими нейронами реципиента. Соответственно, этот тип клеток был признан неспособным оказывать функциональное воздействие на симптомы заболевания (см. [54, 105]). Известны также экспериментальные исследования, в ходе которых животным-моделям БП (крысам и приматам) вводили клетки линии PC12, полученной из опухоли мозгового вещества надпочечников крыс (феохромоцитомы) и способной секретировать дофамин и нейротрофические факторы, в том числе в инкапсулированной форме (см. [87] и [3, 35, 95, 181, 197]). Согласно опубликованным данным, и крысы, и приматы демонстрировали улучшение моторной симптоматики в течение продолжительного (до 12 мес) периода времени после трансплантационной процедуры (см., в частности, [35]).

Другим типом клеток, использованным в формате заместительной клеточной терапии БП, стали аутологичные симпатические нейроны. Использование этого типа клеток было основано на гипотезе о том, что в сайте трансплантации (то есть *corpus striatum*) симпатические нейроны способны осуществлять как трансформацию эндогенного предшественника дофамина L-3,4-диоксифенилаланина (L-ДОФА) в дофамин, так и накопление синтезированного дофамина [134]. С точки зрения хирургической техники, выделение аутологичных симпатических нейронов из звездчатого (шейно-грудного) ганглия (*g. stellatum*, *g. cervicothoracicum*) симпатического ствола (*truncus sympathicus*) не представляет значительных трудностей, техника же инфузии клеточного материала в *corpus striatum* практически совпадает с техникой, использованной в других исследованиях. В результате проведения нескольких практических трансплантаций были получены данные о том, что трансплантация симпатических нейронов приводит к клиническому улучшению у больных БП за счет снижения длительности «фазы выключения» [83–85, 133].

Серия экспериментов на модельных животных позволила получить положительные результаты применения клеток сонного гломуса (*glomus caroticum*; также каротидное тельце) — так назы-

ваемых гломусных клеток [47, 117, 184]. Клетки этого типа (сходного с хромоаффинными клетками мозгового слоя надпочечников) способны синтезировать и высвобождать дофамин, что делает их потенциальным субстратом заместительной клеточной терапии БП. Не менее важным является нейротрофический потенциал этого типа клеток, экспрессирующих нейротрофический фактор глиальных клеток (*GDNF*), нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*) и нейротрофин-3 (*NT-3*) [46, 136]. Важно отметить, что у человека *glomus caroticum* содержит около 100 тыс. гломусных клеток, и удаление одного из двух каротидных телец (то есть односторонняя денервация) не оказывает значимого воздействия на физиологические параметры кровообращения и другие функции. К настоящему времени состоялось несколько клинических испытаний, основанных на трансплантации агрегатов аутологичных гломусных клеток, выделенных из каротидных телец. Полученные результаты были расценены как многообещающие, однако вновь была отмечена высокая вариабельность исходов трансплантаций [9, 130]. Также было отмечено, что ни у одного из реципиентов трансплантаций гломусных клеток не было отмечено развития дискинезий в «фазе выключения».

Заметный интерес представляет и экспериментальная работа, в ходе которой модельным животным производили сочетанную трансплантацию гломусных клеток (выделенных из каротидных телец) и/или клеток, выделенных из вентральной части мезенцефалона, в область *corpus striatum*. В обоих случаях клетки выделяли из тканей 14-дневных эмбрионов крыс [174]. Как и в других экспериментах, основанных на трансплантации модельным животным (крысам) клеток, выделенных из ткани мезенцефалона, трансплантация привела к значимому снижению выраженности моторной симптоматики. Также сходные результаты были получены при исследовании моторных функций животных, получивших трансплантацию гломусных клеток. Однако наилучшие результаты были получены в группе животных, ставших реципиентами сочетанной трансплантации (соотношение введенных типов клеток составило 2:1), с наиболее значимым восстановлением в *corpus striatum* и *substantia nigra* экспрессии тирозингидроксилазы, уровней дофамина и его метаболита. Эти наблюдения позволили авторам предположить, что гломусные клетки способствуют выживанию как донорских клеток в сайте трансплантации, так и, возможно, собственных дофаминергических нейронов реци-

пиентов. Другим возможным механизмом действия гломусных клеток может являться также восстановление исходного фенотипа собственных дофаминергических нейронов реципиентов, подвергнувшихся токсическому действию 6-гидроксидофамина [174]. Следует отметить, что сочетанная трансплантация клеток, выделенных из вентральной части мезенцефалона, с клетками других типов предпринималась в эксперименте и ранее (клетки ткани почек, [30, 66]; генетически модифицированные клетки, секретирующие нейротрофический фактор глиальных клеток [167]). Большой интерес вызывает также возможность сочетанной трансплантации донорских нейронов с выполняющими трофическую функцию и обладающими эндокринными свойствами клетками Сертоли, выделенными из ткани яичка. В ходе нескольких экспериментальных исследований клетки Сертоли были использованы в качестве субстрата трансплантации модельным животным [19, 113, 163], в том числе в сочетанной трансплантации с клетками других типов [164, 195]. В каждом случае клетки Сертоли выживали в сайте трансплантации, и ее результатом становилось улучшение моторных функций модельных животных (в том числе и в случае, когда клетки никаких других типов не пересаживались). Можно предположить, что этот механизм действия этого типа клеток в сайте трансплантации является двойственным: клетки Сертоли оказывают как иммуносупрессивное (улучшая выживание донорских клеток другого типа), так и нейротрофическое действие (оказываемое как на донорские клетки, так и на собственные нейроны реципиентов), см. обзор [72].

Наконец, альтернативу трансплантации клеточного материала человеческого происхождения представляет трансплантация в структуры головного мозга клеток животного происхождения (то есть ксенотрансплантация). Возможность использования такого подхода была опробована в серии экспериментов с животными-моделями БП (крысы, подвергнутые токсическому действию 6-гидроксидофамина). Субстратом трансплантации стали нервные клетки, выделенные из головного мозга эмбрионов свиней. Результатом нескольких проведенных экспериментов стало подтверждение возможности использованных клеток выживать в головном мозгу реципиентов другого вида, активно участвовать в восстановлении иннервации *corpus striatum* и оказывать функциональное действие, проявляющееся в значимом снижении уровня моторной симптоматики модельных животных [57,

62, 79]. Важное значение имеют результаты последовавшего за экспериментами на животных исследования, в ходе которого клетки, выделенные из вентрального мезенцефалона эмбрионов свиней, вводились в область скорлупы и хвостатого ядра (*putamen* и *caudate nucleus*) 12 большим БП (трансплантации были односторонними). После гибели одного из реципиентов ксенотрансплантации от несвязанных с последней причин (наступила через 7 мес после трансплантации) гистологическое исследование подтвердило наличие в трансплантате выживших свиных дофаминергических нейронов, нейронов других типов и глиальных клеток [36]. При этом было обнаружено, что аксоны свиных нейронов проникали из сайта трансплантации в структуры головного мозга реципиентов, а часть донорских клеток мигрировала из сайтов трансплантации на дистанцию, достигавшую несколько миллиметров. Также обращал на себя внимание невысокий уровень локального иммунного ответа со стороны клеток микроглии и *T*-лимфоцитов реципиента [36]. Сообщалось о том, что среди остальных реципиентов ксенотрансплантаций отмечалось клиническое улучшение (в нескольких случаях значительное), однако более поздние сообщения о результатах того же клинического испытания особо указывали на высокую вариабельность достигнутых результатов [49, 171].

Несмотря на некоторые успехи, эта концепция имеет несколько важных недостатков. Как показано в ряде экспериментов, ксенотрансплантация в структуры головного мозга требует ведения интенсивной иммуносупрессорной терапии, неадекватность которой приводит к резкому снижению числа выживших в сайте трансплантации клеток и отторжению трансплантата. Примером подобного развития ситуации был эксперимент с трансплантацией клеток, выделенных из вентрального мезенцефалона эмбрионов свиней и размноженных в ходе культивирования *in vitro*. В данном случае у модельных животных (вновь использовали крыс, подвергнутых токсическому действию 6-гидроксидаофамина) не снижалась выраженность моторной симптоматики, выживание ксеногенных клеток в сайтах трансплантации (*corpus striatum* или *substantia nigra*) было низким (обратно пропорционально возрасту донорской ткани) и отмечалось развитие активного иммунного ответа [10].

Теоретически, генетическая модификация донорских клеток ксеногенного происхождения (например генами, кодирующими человеческие белки системы комплемента) может значительно упро-

стить схемы иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что в данной области был достигнут значительный прогресс: менее чем за 10 лет были созданы генетические конструкции для введения в свиной геном сначала одного [99], а затем до трех генов человека [199], кодирующих факторы, которые играют значительную роль в иммунном ответе, включая фактор ускорения распада (*hDAF*), протектин (*hCD59*) и мембранный кофакторный белок (*hMCP*). Понятно, что использование основанного на модификации животного генома подхода связано со многими важными факторами (включая этические и аспекты безопасности) и в настоящее время фактически неосуществимо. Более приемлемым вариантом может являться не предусматривающая воздействия на геном обработка трансплантационного материала [21] или сочетанная трансплантация (котрансплантация) ксеногенных клеток и клеток, способных эффективно оказывать местное иммуносупрессивное воздействие на сайт трансплантации [164].

Нельзя также не упомянуть, что практическое применение ксенотрансплантации связано с риском развития у реципиентов ксенозоонозов, в первую очередь вирусных (включая заболевания, вызываемые вирусами герпеса животных; болезнь Ауески (псевдобешенство); цитомегаловирусную инфекцию, вызываемую специфичными для обезьян вирусами; заболевания, вызываемые обезьяньим пеннистым вирусом (*SFV*) и эндогенными ретровирусами бабуинов (*BaEV*) и свиней (*PERV*)). Теоретически, подобные инфекции могут быть переданы от реципиентов ксенотрансплантаций другим людям (как вариант — приобрести подобную способность в результате мутации в организме реципиента), см. обзоры [129, 142, 177]. Латентные вирусы бабуинов и свиней в норме являются видоспецифичными, но попадание их в организм человека, иммунитет которого ослаблен инфекцией или иммуносупрессорной терапией, может привести к проявлению заболевания и у них. Известны клинические случаи возникновения у людей не человеческих вирусных заболеваний (в первую очередь, вызываемых разными видами вирусов герпеса), передавшихся от обезьян (африканских зеленых марьшшек). Потенциально смертельными для человека могут стать вирусы и других видов обезьян, а также других животных, в том числе свиней. Особую опасность представляют неизвестные (а следовательно, недиагностируемые) вирусные заболевания животных. Данные риски заставляют

относиться к подходам, основанным на ксенотрансплантации, с очень большой осторожностью.

Литература

1. Иллариошкин С. Н. Паркинсонизм с ранним началом // В кн.: Атмосфера. Нервные болезни. 2006. Т. 3. С. 14–20.
2. Карабань Н. В. Препараты леводопы в патогенетической терапии болезни Паркинсона // Укр. мед. часопис. 2006. Т. 5 (55). С. 46–50.
3. Aebischer P., Goddard M., Signore A. P., Timpson R. L. Functional recovery in hemiparkinsonian primates transplanted with polymer-encapsulated PC12 cells // Exp. Neurol. 1994. Vol. 126 (2). P. 151–158.
4. Ahlskog J. E., Kelly P. J., Van Heerden J. A. et al. Adrenal medullary transplantation into the brain for treatment of Parkinson's disease: clinical outcome and neurochemical studies // Mayo Clin. Proc. 1990. Vol. 65 (3). P. 305–328.
5. Akhmedova S. N., Anisimov S. V., Yakimovsky A. F., Schwartz E. I. Gln-Arg 192 Polymorphism of Paraoxonase and Parkinson's disease // Hum. Hered. 1999. Vol. 49 (3). P. 178–180.
6. Akhmedova S. N., Pushnova E. A., Anisimov S. et al. CYP2D6 genotyping in a Russian population using a novel approach for identification of the CYP2D6A mutation // Biochem. Mol. Med. 1996. Vol. 58 (2). P. 234–237.
7. Anisimov S. V., Correia A. S., Li J. Y., Brundin P. Being realistic about human embryonic stem cell-based therapy of Parkinson's disease // In: Parkinson's disease & movement disorders. Jankovic J. J. and Tolosa E., eds. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 642–652.
8. Annett L. E., Dunnett S. B., Martel F. L. et al. A functional assessment of embryonic dopaminergic grafts in the marmoset // Prog. Brain Res. 1990. Vol. 82. P. 535–542.
9. Arjona V., Minguéz-Castellanos A., Montoro R. J. et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease // Neurosurgery. 2003. Vol. 53 (2). P. 321–328.
10. Armstrong R. J., Tyers P., Jain M. et al. Transplantation of expanded neural precursor cells from the developing pig ventral mesencephalon in a rat model of Parkinson's disease // Exp. Brain Res. 2003. Vol. 151 (2). P. 204–217.
11. Backlund E. O., Granberg P. O., Hamberger B. et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials // J. Neurosurg. 1985. Vol. 62 (2). P. 169–173.
12. Bakay R. A., Watts R. L., Freeman A. et al. Preliminary report on adrenal-brain transplantation for parkinsonism in man // Stereotact. Funct. Neurosurg. 1990. Vol. 54–55. P. 312–323.
13. Ballard P. A., Tetud J. W., Langston J. W. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases // Neurology. 1985. Vol. 35 (7). P. 949–956.
14. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O. et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations // J. neurol. Sci. 1973. Vol. 20 (4). P. 415–455.
15. Björklund A., Dunnett S. B., Brundin P. et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease // Lancet Neurol. 2003. Vol. 2 (7). P. 437–445.
16. Björklund A., Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants // Brain Res. 1979. Vol. 177 (3). P. 555–560.
17. Boer G. J. Ethical issues in neurografting of human embryonic cells // Theor. Med. Bioeth. 1999. Vol. 20 (5). P. 461–475.
18. Bonifati V., Rizzo P., Van Baren M. J. et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism // Science. 2003. Vol. 299 (5604). P. 256–259.
19. Borlongan C. V., Cameron D. F., Saporta S., Sanberg P. R. Intracerebral transplantation of testis-derived sertoli cells promotes functional recovery in female rats with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism // Exp. Neurol. 1997. Vol. 148 (1). P. 388–392.
20. Braak H., Braak E., Yilmazer D. et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease // J. Neurol. Trans. Suppl. 1995. Vol. 46. P. 15–31.
21. Brevig T., Meyer M., Kristensen T. et al. Xenotransplantation for brain repair: reduction of porcine donor tissue immunogenicity by treatment with anti-Gal antibodies and complement // Transplantation. 2001. Vol. 72 (2). P. 190–196.
22. Brotchie J. M., Lee J., Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease // J. Neurol. Trans. 2005. Vol. 112 (3). P. 359–391.
23. Brundin P. Dissection, preparation, and implantation of human embryonic brain tissue // In: Neural transplantation. A practical approach. Dunnett S. B., Björklund A., eds. Oxford, UK, Oxford University Press, 1992. P. 139–160.
24. Brundin P., Isacson O., Gage F. H. et al. The rotating 6-hydroxydopamine-lesioned mouse as a model for assessing functional effects of neuronal grafting // Brain Res. 1986. Vol. 366 (1–2). P. 346–349.
25. Brundin P., Karlsson J., Emgård M. et al. Improving the survival of grafted dopaminergic neurons: a review over current approaches // Cell Transplant. 2000a. Vol. 9 (2). P. 179–195.
26. Brundin P., Pogarell O., Hagell P. et al. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazardoids in Parkinson's disease // Brain. 2000b. Vol. 123 (7). P. 1380–1390.
27. Carlsson T., Winkler C., Lundblad M. et al. Graft placement and uneven pattern of reinnervation in the striatum is important for development of graft-induced dyskinesia // Neurobiol. Dis. 2006. Vol. 21 (3). P. 657–668.
28. Cenci M. A., Hagell P. Dyskinesias and neural grafting in Parkinson's disease // In: Restorative Therapies in Parkinson's disease. Olanow C. W., Brundin P., eds. New York, NY, USA, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2006. P. 184–224.
29. Chaturvedi R. K., Agrawal A. K., Seth K. et al. Effect of glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) co-transplantation with fetal ventral mesencephalic cells (VMC) on functional restoration in 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesioned rat model of Parkinson's disease: neurobehavioral, neurochemical and immunohistochemical studies // Int. J. Dev. Neurosci. 2003. Vol. 21 (7). P. 391–400.
30. Chiang Y., Morales M., Zhou F. C. et al. Fetal intra-nigral ventral mesencephalon and kidney tissue bridge transplantation restores the nigrostriatal dopamine pathway in hemiparkinsonian rats // Brain Res. 2001. Vol. 889 (1–2). P. 200–207.
31. Collier T. J., Gallagher M. J., Sladek C. D. Cryopreservation and storage of embryonic rat mesencephalic dopamine neurons for one year: comparison to fresh tissue in culture and neural grafts // Brain Res. 1993. Vol. 623 (2). P. 249–256.
32. Cotzias G. C., Van Woert M. H., Schiffer L. M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism // New Engl. J. Med. 1967. Vol. 276 (7). P. 374–379.
33. Das G. D., Altman J. Transplanted precursors of nerve cells: their fate in the cerebellums of young rats // Science. 1971. Vol. 173 (997). P. 637–638.
34. Date I., Imaoka T., Miyoshi Y. et al. Chromaffin cell survival and host dopaminergic fiber recovery in a patient with Parkinson's disease treated by cogafts of adrenal medulla and pretransected peripheral nerve. Case report // J. Neurosurg. 1996. Vol. 84 (4). P. 685–689.
35. Date I., Shingo T., Yoshida H. et al. Grafting of encapsulated dopamine-secreting cells in Parkinson's disease: long-term primate study // Cell Transplant. 2000. Vol. 9 (5). P. 705–709.
36. Deacon T., Schumacher J., Dinsmore J. et al. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease // Nat. Med. 1997. Vol. 3 (3). P. 350–353.

37. Defer G. L., Geny C., Ricolfi F. et al. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach // *Brain*. 1996. Vol. 119 (1). P. 41–50.
38. Del Conte G. Einpfanzungen von embryonalen Gewebe ins Gehirn // *Beitr. path. Anat.* 1907. Vol. 42. P. 193–202.
39. Di Monte D. A. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? // *Lancet Neurol.* 2003. Vol. 2 (9). P. 531–538.
40. Draper I. T. Diseases of the basal ganglia // In: Draper I. T. *Lecture notes on neurology*, 3rd Edition. Oxford & Edinburgh, UK, Blackwell Scientific Publications, 1970. P. 149–155.
41. Dugan L. L., Lovett E. G., Quick K. L. et al. Fullerene-based antioxidants and neurodegenerative disorders // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2001. Vol. 7 (3). P. 243–246.
42. Dunn E. H. Preliminary and secondary findings in a series of attempts to transplant cerebral cortex to the albino rat // *J. comp. Neurol.* 1917. Vol. 27. P. 565–582.
43. Dunnet S. B. Motor function(s) of nigrostriatal dopamine system: studies of lesions and behavior // In: *Handbook of chemical neuroanatomy dopamine*. Vol. 21, Dopamine. Dunnett S. B., Bentivoglio M., Björklund A., Hokfelt T., eds. 2005. P. 237–302.
44. Duvoisin R. C. Variations in the «on-off» phenomenon // *Adv. Neurol.* 1974. Vol. 5. P. 339–340.
45. Emgård M., Hallin U., Karlsson J. et al. Both apoptosis and necrosis occur early after intracerebral grafting of ventral mesencephalic tissue: a role for protease activation // *J. Neurochem.* 2003. Vol. 86 (5). P. 1223–1232.
46. Erickson J. T., Conover J. C., Borday V. et al. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor exhibit visceral sensory neuron losses distinct from mice lacking NT4 and display a severe developmental deficit in control of breathing // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16 (17). P. 5361–5371.
47. Espejo E. F., Montoro R. J., Armengol J. A., Lopez-Barneo J. Cellular and functional recovery of Parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates // *Neuron*. 1998. Vol. 20 (2). P. 197–206.
48. Fazzini E., Dwork A. J., Blum C. et al. Stereotaxic implantation of autologous adrenal medulla into caudate nucleus in four patients with parkinsonism. One-year follow-up // *Arch. Neurol.* 1991. Vol. 48 (8). P. 813–820.
49. Fink J. S., Schumacher J. M., Elias S. L. et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results // *Cell Transplant.* 2000. Vol. 9 (2). P. 273–278.
50. Ford B. Pain in Parkinson's disease // *Clin. Neurosci.* 1998. Vol. 5 (2). P. 63–72.
51. Forno L. S., Langston J. W. Unfavorable outcome of adrenal medullary transplant for Parkinson's disease // *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 1991. Vol. 81 (6). P. 691–694.
52. Freed W. J. History of neural transplantation // In: Freed W. J. *Neural Transplantation: An Introduction*. Cambridge, MA, USA, MIT Press, 1999. P. 33–44.
53. Freed C. R., Greene P. E., Breeze R. E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344 (10). P. 710–719.
54. Freed W. J., Poltorak N., Becker J. B. Intracerebral adrenal medulla grafts: a review // *Exp. Neurol.* 1990. Vol. 110 (2). P. 139–166.
55. Freeman T. B., Olanow C. W., Hauser R. A. et al. Bilateral fetal nigral transplantation into the postcommissural putamen in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1995. Vol. 38 (3). P. 379–388.
56. Freeman T. B., Sanberg P. R., Nauert G. M. The influence of donor age on the survival of solid and suspension intraparenchymal human embryonic nigral grafts // *Cell Transplant.* 1995. Vol. 4 (1). P. 141–154.
57. Freeman T. B., Wojak J. C., Brandeis L. et al. Cross-species intracerebral grafting of embryonic swine dopaminergic neurons // *Progr. Brain Res.* 1988. Vol. 78. P. 473–477.
58. Frodl E. M., Duan W. M., Sauer H. et al. Human embryonic dopamine neurons xenografted to the rat: effects of cryopreservation and varying regional source of donor cells on transplant survival, morphology and function // *Brain Res.* 1994. Vol. 647 (2). P. 286–298.
59. Frodl E. M., Sauer H., Lindvall O., Brundin P. Effects of hibernation or cryopreservation on the survival and integration of striatal grafts placed in the ibotenate-lesioned rat caudate-putamen // *Cell Transplant.* 1995. Vol. 4 (6). P. 571–577.
60. Funayama M., Hasegawa K., Kowa H. et al. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1 // *Ann. Neurol.* 2002. Vol. 51 (3). P. 296–301.
61. Gagnon C., Bedard P. J., DiPaolo T. Grafts in the treatment of Parkinson's disease: animal models // *Rev. Neurol.* 1993. Vol. 4 (1). P. 17–40.
62. Galpern W. R., Burns L. H., Deacon T. W. et al. Xenotransplantation of porcine fetal ventral mesencephalon in a rat model of Parkinson's disease: Functional recovery and graft morphology // *Exp. Neurol.* 1996. Vol. 140 (1). P. 1–13.
63. Gilbert G. I. Biceps pain as the presenting symptom of Parkinson disease: effective treatment with L-dopa // *South Med. J.* 2004. Vol. 97 (8). P. 776–777.
64. Goodwin F. K. Psychiatric side effects of levodopa in man // *J.A.M.A.* 1971. Vol. 218 (13). P. 1915–1920.
65. Gosal D., Ross O. A., Toft M. Parkinson's disease: the genetics of a heterogeneous disorder // *Europ. J. Neurol.* 2006. Vol. 13 (6). P. 616–627.
66. Granholm A. C., Henry S., Hebert M. A. et al. Kidney co-grafts enhance fiber outgrowth from ventral mesencephalic grafts to the 6-OHDA-lesioned striatum, and improve behavioral recovery // *Cell Transplant.* 1998. Vol. 7 (2). P. 197–212.
67. Hagell P. Restorative neurology in movement disorders // *J. Neurosci. Nurs.* 2000. Vol. 32 (5). P. 256–262.
68. Hagell P., Brundin P. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease // *J. Neuropath. exp. Neurol.* 2001. Vol. 60 (8). P. 741–752.
69. Hagell P., Crabb L., Pogarell O. et al. Health-related quality of life following bilateral intrastriatal transplantation in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2000. Vol. 15 (2). P. 224–229.
70. Hagell P., Piccini P., Björklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease // *Nat. Neurosci.* 2002. Vol. 5 (7). P. 627–628.
71. Hagell P., Schrag A., Piccini P. et al. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease: effects of the second graft // *Brain*. 1999. Vol. 122 (6). P. 1121–1132.
72. Halberstadt C., Emerich D. F., Gores P. Use of Sertoli cell transplants to provide local immunoprotection for tissue grafts // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004. Vol. 4 (6). P. 813–825.
73. Hansson O., Castilho R. F., Kaminski-Schierle G. S. et al. Additive effects of caspase inhibitor and lazardol on the survival of transplanted rat and human embryonic dopamine neurons // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 164 (1). P. 102–111.
74. Hauser R. A., Freeman T. B., Snow B. J. et al. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 1999. Vol. 56 (2). P. 179–187.
75. Heim R. C., Willingham G., Freed W. J. A comparison of solid intraventricular and dissociated intraparenchymal fetal substantia nigra grafts in a rat model of Parkinson's disease: impaired graft survival is associated with high baseline rotational behavior // *Exp. Neurol.* 1993. Vol. 122 (1). P. 5–15.
76. Hirsch E. C., Duyckaerts C., Javoy-Agid F. et al. Does adrenal graft enhance recovery of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? // *Ann. Neurol.* 1990. Vol. 27 (6). P. 676–682.
77. Hitchcock E. R., Clough C., Hughes R., Kenny B. Embryos and Parkinson's disease // *Lancet*. 1988. Vol. 1 (8597). P. 1274.
78. Hornykiewicz O., Kish S. J. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease // In: *Parkinson's disease*. Yahr M., Bergmann K. J., eds. New York, NY, USA, Raven Press, 1987. P. 19–34.

79. Huffaker T. K., Boss B. D., Morgan A. S. et al. Xenografting of fetal pig ventral mesencephalon corrects motor asymmetry in the rat model of Parkinson's disease // *Exp. Brain Res.* 1989. Vol. 77 (2). P. 329–336.
80. Hurtig H., Joyce J., Sladek J. R., Trojanowski J. Q. Postmortem analysis of adrenal-medulla-to-caudate autograft in a patient with Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1989. Vol. 25 (6). P. 607–614.
81. Isacson O., Bjrkklund L. M., Schumacher J. M. Toward full restoration of synaptic and terminal function of the dopaminergic system in Parkinson's disease by stem cells // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 53 (Suppl. 3). P. S135–S146, S146–S148.
82. Ishihara L. S., Cheesbrough A., Brayne C., Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007. Vol. 78 (12). P. 1304–1309.
83. Itakura T., Komai N., Ryujin Y. et al. Autologous transplantation of the cervical sympathetic ganglion into the parkinsonian brain: case report // *Neurosurgery.* 1994a. Vol. 35 (1). P. 155–157.
84. Itakura T., Nakai M., Nakao N. et al. Transplantation of autologous cervical sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease: experimental and clinical studies // *Cell Transplant.* 1994b. Vol. 3 (Suppl. 1). P. S43–S45.
85. Itakura T., Uematsu Y., Nakao N. et al. Transplantation of autologous sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease. Long-term follow-up of 35 cases // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1997. Vol. 69 (1–4 Pt.2). P. 112–115.
86. Jacoby D. B., Lindberg C., Ratliff J. et al. Comparison of fresh and cryopreserved porcine ventral mesencephalon cells transplanted in a rat model of Parkinson's disease // *J. Neurosci. Res.* 2002. Vol. 69 (3). P. 382–396.
87. Jaeger C. B., Greene L. A., Tresco P. A. et al. Polymer encapsulated dopaminergic cell lines as «alternative neural grafts» // *Progr. Brain Res.* 1990. Vol. 82. P. 41–46.
88. Jankovic J., Grossman R., Goodman C. et al. Clinical, biochemical, and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease // *Neurology.* 1989. Vol. 39 (9). P. 1227–1234.
89. Karlsson J., Petersen A., Gidö G. et al. Combining neuroprotective treatment of embryonic nigral donor tissue with mild hypothermia of the graft recipient // *Cell Transplant.* 2005. Vol. 14 (5). P. 301–309.
90. Kitada T., Asakawa S., Hattori N. et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Nature.* 1998. Vol. 392 (6676). P. 605–608.
91. Kolata G. Monkey model of Parkinson's disease // *Science.* 1983. Vol. 220 (4598). P. 705.
92. Koopmans J., HogenEsch I., Copray S. et al. Cryopreservation of porcine fetal ventral mesencephalic tissue for intrastriatal transplantation in Parkinson's disease // *Cell Transplant.* 2001. Vol. 10 (7). P. 573–581.
93. Kordower J. H., Cochran E., Penn R. D., Goetz C. G. Putative chromaffin cell survival and enhanced host-derived TH-fiber innervation following a functional adrenal medulla autograft for Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 29 (4). P. 405–412.
94. Kordower J. H., Freeman T. B., Snow B. J. et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease // *New Engl. J. Med.* 1995a. Vol. 332 (17). P. 1118–1124.
95. Kordower J. H., Liu Y. T., Winn S., Emerich D. F. Encapsulated PC12 cell transplants into hemiparkinsonian monkeys: a behavioral, neuroanatomical, and neurochemical analysis // *Cell Transplant.* 1995b. Vol. 4 (2). P. 155–171.
96. Kordower J. H., Rosenstein J. M., Collier T. J. et al. Functional fetal nigral grafts in a patient with Parkinson's disease: chemoanatomic, ultrastructural, and metabolic studies // *J. comp. Neurol.* 1996. Vol. 370 (2). P. 203–230.
97. Krauss J. K., Grossman R. G. Surgery for Parkinson's disease and hyperkinetic movement disorders // In: *Parkinson's disease & movement disorders*, Jankovic J. J., and Tolosa E., eds. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 620–641.
98. Lane E. L., Winkler C., Brundin P., Cenci M. A. The impact of graft size on the development of dyskinesia following intrastriatal grafting of embryonic dopamine neurons in the rat // *Neurobiol. Dis.* 2006. Vol. 22 (2). P. 334–345.
99. Langford G. A., Yannoutsos N., Cozzi E. et al. Production of pigs transgenic for human decay accelerating factor // *Transplant. Proc.* 1994. Vol. 26 (3). P. 1400–1401.
100. Langston J. W. Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease: progress in resolving an age-old debate // *Ann. Neurol.* 1998. Vol. 44 (3 Suppl. 1). P. S45–S52.
101. Langston J. W., Forno L. S., Tetud J. et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 48 (1). P. 598–605.
102. Le Gros Clark W. E. Neuronal differentiation in implanted foetal cortical tissue // *J. Neurol. Psychiatr.* 1940. Vol. 3. P. 263–284.
103. Leroy E., Boyer R., Auburger G. et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease // *Nature.* 1998. Vol. 395 (6701). P. 451–452.
104. Li J. Y., Englund E., Holton J. L. et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14 (5). P. 501–503.
105. Lindvall O., Bjrkklund A. Transplantation strategies in the treatment of Parkinson's disease: experimental basis and clinical trials // *Acta neurol. scand. Suppl.* 1989. Vol. 126. P. 197–210.
106. Lindvall O., Bjrkklund A. Cell therapy in Parkinson's disease // *NeuroRx.* 2004. Vol. 1 (4). P. 382–393.
107. Lindvall O., Brundin P., Widner H. et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease // *Science.* 1990. Vol. 247 (4942). P. 574–577.
108. Lindvall O., Hagell P. Clinical observations after neural transplantation in Parkinson's disease // *Progr. Brain. Res.* 2000. Vol. 127. P. 299–320.
109. Lindvall O., Rehncrona S., Brundin P. et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up // *Arch. Neurol.* 1989. Vol. 46 (6). P. 615–631.
110. Lindvall O., Rehncrona S., Gustavii B. et al. Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease // *Lancet.* 1988. Vol. 2 (8626–8627). P. 1483–1484.
111. Lindvall O., Sawle G., Widner H. et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1994. Vol. 35 (2). P. 172–180.
112. Lindvall O., Widner H., Rehncrona S. et al. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants // *Ann. Neurol.* 1992. Vol. 31 (2). P. 155–165.
113. Liu H. W., Kuang Y. J., Wu J. C. et al. Intrastriatal transplantation of Sertoli cells may improve amphetamine-induced rotation and tyrosine hydroxylase immunoreactivity of the striatum in hemiparkinsonian rats // *Brain Res.* 1999. Vol. 838 (1–2). P. 227–233.
114. Lopez-Lozano J. J., Bravo G., Brera B. et al. Long-term improvement in patients with severe Parkinson's disease after implantation of fetal ventral mesencephalic tissue in a cavity of the caudate nucleus: 5-year follow up in 10 patients // *J. Neurosurg.* 1997. Vol. 86 (6). P. 931–942.
115. Love R. M., Branton R. L., Karlsson J. et al. Effects of antioxidant pretreatment on the survival of embryonic dopaminergic neurons in vitro and following grafting in an animal

- model of Parkinson's disease // *Cell Transplant.* 2002. Vol. 11 (7). P. 653–662.
116. *Ludin H. P., Bass-Verrey F.* Study of deterioration in long-term treatment of parkinsonism with L-dopa plus decarboxylase inhibitor // *J. Neurol. Trans.* 1976. Vol. 38 (3–4). P. 249–258.
117. *Luquin M. R., Montoro R. J., Guillen J.* et al. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen // *Neuron.* 1999. Vol. 22 (4). P. 743–750.
118. *Ma Y., Feigin A., Dhawan V.* et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET study // *Ann. Neurol.* 2002. Vol. 52 (5). P. 628–634.
119. *Madrazo I., Franco-Bourland R., Aguilera M.* et al. Autologous adrenal medullary, fetal mesencephalic, and fetal adrenal brain transplantation in Parkinson's disease: a long-term postoperative follow-up // *J. Neurol. Transplant. Plast.* 1991. Vol. 2 (3–4). P. 157–164.
120. *Madrazo I., Leon V., Torres C.* et al. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease // *New Engl. J. Med.* 1988. Vol. 318 (1). P. 51.
121. *Marjama-Lyons J.* Parkinson's Disease: Medications, 3rd Edition. Kittle G., ed. The National Parkinson Foundation, 2008.
122. *Markham C. M., Rand R. W., Jacques D. B.* et al. Transplantation of fetal mesencephalic tissue in Parkinson's patients // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1994. Vol. 62 (1–4). P. 134–140.
123. *Marsden C. D.* Neuromelanin and Parkinson's disease // *J. Neurol. Trans. Suppl.* 1983. Vol. 19. P. 121–141.
124. *Marsden C. D.* Problems with long-term levodopa therapy for Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 1994. Vol. 17 (Suppl. 2). P. S32–S44.
125. *Marsden C. D., Parkes J. D.* «On-off» effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy // *Lancet.* 1976. Vol. 1 (7954). P. 292–296.
126. *Mayer E., Fawcett J. W., Dunnett S. B.* Basic fibroblast growth factor promotes the survival of embryonic ventral mesencephalic dopaminergic neurons. II. Effects on nigral transplants in vivo // *Neuroscience.* 1993. Vol. 56 (2). P. 389–398.
127. *McDowell F. H., Lee J. E.* L-DOPA in Parkinson's Disease // *Calif. Med.* 1970a. Vol. 113 (4). P. 44–46.
128. *McDowell F. H., Lee J. E.* Levodopa, Parkinson's disease, and hypotension // *Ann. Intern. Med.* 1970b. Vol. 72 (5). P. 751–752.
129. *Michaels M. G.* Infectious concerns of cross-species transplantation: xenozoonoses // *World J. surg.* 1997. Vol. 21 (9). P. 968–974.
130. *Minguez-Castellanos A., Escamilla-Sevilla F., Hotton G. R.* et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007. Vol. 78 (8). P. 825–831.
131. *Morrish P. K., Sawle G. V., Brooks D. J.* An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease // *Brain.* 1996. Vol. 119 (2). P. 585–591.
132. *Nakao N., Frodl E. M., Duan W. M.* et al. Lazaroids improve the survival of grafted rat embryonic dopamine neurons // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1994a. Vol. 91 (26). P. 12408–12412.
133. *Nakao N., Kakishita K., Uematsu Y.* et al. Enhancement of the response to levodopa therapy after intrastriatal transplantation of autologous sympathetic neurons in patients with Parkinson disease // *J. Neurosurg.* 2001. Vol. 95 (2). P. 275–284.
134. *Nakao N., Shintani-Mizushima A., Kakishita K., Itakura T.* The ability of grafted human sympathetic neurons to synthesize and store dopamine: a potential mechanism for the clinical effect of sympathetic neuron autografts in patients with Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2004b. Vol. 188 (1). P. 65–73.
135. *Nilsson D., Nyholm D., Aquilonius S. M.* Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease — long-term experience // *Acta neurol. scand.* 2001. Vol. 104 (6). P. 343–348.
136. *Nosrat C. A., Tomac A., Lindskog S.* et al. Cellular expression of GDNF mRNA suggests multiple functions inside and outside the nervous system // *Cell Tiss. Res.* 1996. Vol. 286 (2). P. 191–207.
137. *Nutt J. G.* Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations // *Neurology.* 1990. Vol. 40 (2). P. 340–345.
138. *Nyholm D., Lewander T., Johansson A.* et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure // *Clin. Neuropharmacol.* 2008. Vol. 31 (2). P. 63–73.
139. *Olanow C. W., Goetz C. G., Kordower J. H.* et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 54 (3). P. 403–414.
140. *Olanow C. W., Tatton W. G.* Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // *Ann. Rev. Neurosci.* 1999. Vol. 22. P. 123–144.
141. *Pahwa R., Lyons K. E., Wilkinson S. B.* et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus // *J. Neurosurg.* 2006. Vol. 104 (4). P. 506–512.
142. *Paradis K., Langford G., Long Z.* et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue // *Science.* 1999. Vol. 285 (5431). P. 1236–1241.
143. *Parkinson J.* An essay on the shaking palsy. London, UK, Sherwood, Neely, and Jones, 1817 // Reprinted in: *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002. Vol. 14 (2). P. 223–236.
144. *Perlow M. J., Freed W. J., Hoffer B. J.* et al. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system // *Science.* 1979. Vol. 204 (4393). P. 643–647.
145. *Peschanski M., Defer G., N'Guyen J. P.* et al. Bilateral motor improvement and alteration of L-dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of foetal ventral mesencephalon // *Brain.* 1994. Vol. 117 (3). P. 487–499.
146. *Peterson D. I., Price M. L., Small C. S.* Autopsy findings in a patient who had an adrenal-to-brain transplant for Parkinson's disease // *Neurology.* 1989. Vol. 39 (2 Pt. 1). P. 235–238.
147. *Petruk K. C., Wilson A. F., Schindel D. R.* et al. Treatment of refractory Parkinson's disease with adrenal medullary autografts utilizing two-stage surgery // *Progr. Brain Res.* 1990. Vol. 82. P. 671–676.
148. *Piccini P., Brooks D. J., Bjrkklund A.* et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2 (12). P. 1137–1140.
149. *Piccini P., Lindvall O., Bjrkklund A.* et al. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 48 (5). P. 689–695.
150. *Piccini P., Pavese N., Hagell P.* et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease // *Brain.* 2005. Vol. 128 (12). P. 2977–2986.
151. *Polgar S., Morris M. E., Reilly S.* et al. Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis // *Brain Res. Bull.* 2003. Vol. 60 (1–2). P. 1–24.
152. *Pollak P., Krack P.* Deep-brain stimulation for movement disorders // In: *Parkinson's disease & movement disorders*, Jankovic J. J., and Tolosa E., eds. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 653–691.
153. *Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E.* et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease // *Science.* 1997. Vol. 276 (5321). P. 2045–2047.
154. *Price K. S., Farley I. J., Hornykiewicz O.* Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1978. Vol. 19. P. 293–300.

155. *Przedborski S.* Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // In: Parkinson's disease & movement disorders. Jankovic J. J., and Tolosa E., eds. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 77–92.
156. *Ranson S. W.* Transplantation of the spinal ganglion, with observations on the significance of the complex types of spinal ganglion cells // *J. comp. Neurol.* 1914. Vol. 24. P. 547–558.
157. *Raschetti R., Spila-Alegiani S., Vanacore N.* et al. Mortality in a population-based cohort of patients treated with antiparkinsonian drugs // *Acta Neurol. Scand.* 1998. Vol. 97 (1). P. 20–26.
158. *Redmond D. E., Leranth C., Spencer D. D.* et al. Fetal neural graft survival // *Lancet.* 1990. Vol. 336 (8718). P. 820–822.
159. *Remy P., Samson Y., Hantraye P.* et al. Clinical correlates of [¹⁸F]fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients // *Ann. Neurol.* 1995. Vol. 38 (4). P. 580–588.
160. *Rosenblad C., Kirik D., Bjorklund A.* Neurturin enhances the survival of intrastriatal fetal dopaminergic transplants // *Neuroreport.* 1999. Vol. 10 (8). P. 1783–1787.
161. *Rosenblad C., Martinez-Serrano A., Bjorklund A.* Glial cell line-derived neurotrophic factor increases survival, growth and function of intrastriatal fetal nigral dopaminergic grafts // *Neuroscience.* 1996. Vol. 75 (4). P. 979–985.
162. *Saltykow S.* Versuche über Gehirnanplantation, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Vorgänge an den zellulären Gehirnelementen // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1905. Vol. 40. P. 329–388.
163. *Sanberg P. R., Borlongan C. V., Othberg A. I.* et al. Testis-derived Sertoli cells have a trophic effect on dopamine neurons and alleviate hemiparkinsonism in rats // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3 (10). P. 1129–1132.
164. *Sanberg P. R., Borlongan C. V., Saporta S., Cameron D. F.* Testis-derived Sertoli cells survive and provide localized immunoprotection for xenografts in rat brain // *Nat. Biotechnol.* 1996. Vol. 14 (13). P. 1692–1695.
165. *Sauer H., Dunnett S. B., Brundin P.* The biology of fetal brain tissue grafts: From mouse to man // In: Fetal transplants in medicine. Edwards R. G., ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1992a. P. 177–213.
166. *Sauer H., Frodl E. M., Kupsch A.* et al. Cryopreservation, survival and function of intrastriatal fetal mesencephalic grafts in a rat model of Parkinson's disease // *Exp. Brain. Res.* 1992b. Vol. 90 (1). P. 54–62.
167. *Sautter J., Tseng J. L., Braguglia D.* et al. Implants of polymerencapsulated genetically modified cells releasing glial cell line-derived neurotrophic factor improve survival, growth, and function of fetal dopaminergic grafts // *Exp. Neurol.* 1998. Vol. 149 (1). P. 230–236.
168. *Sawle G. V., Bloomfield P. M., Bjorklund A.* et al. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: PET [¹⁸F]6-L-fluorodopa studies in two patients with putaminal implants // *Ann. Neurol.* 1992. Vol. 31 (2). P. 166–173.
169. *Schierle G. S., Hansson O., Leist M.* et al. Caspase inhibition reduces apoptosis and increases survival of nigral transplants // *Nat. Med.* 1999. Vol. 5 (1). P. 97–100.
170. *Schrag A.* Epidemiology of movement disorders // In: Parkinson's disease & movement disorders. Jankovic J. J., and Tolosa E., eds. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 50–66.
171. *Schumacher J. M., Elias S. A., Palmer E. P.* et al. Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD // *Neurology.* 2000. Vol. 54 (5). P. 1042–1050.
172. *Shimura H., Hattori N., Kubo S.* et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25 (3). P. 302–305.
173. *Shirres D. A.* Regeneration of the axons of the spinal neurones in man // *Monreal Med. J.* 1905. Vol. 34. P. 239–249.
174. *Shukla S., Agrawal A. K., Chaturvedi R. K.* et al. Co-transplantation of carotid body and ventral mesencephalic cells as an alternative approach towards functional restoration in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: implications for Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2004. Vol. 91 (2). P. 274–284.
175. *Sinclair S. R., Svendsen C. N., Torres E. M.* et al. GDNF enhances dopaminergic cell survival and fibre outgrowth in embryonic nigral grafts // *Neuroreport.* 1996. Vol. 7 (15–17). P. 2547–2552.
176. *Spencer D. D., Robbins R. J., Naftolin F.* et al. Unilateral transplantation of human mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease // *New Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327 (22). P. 1541–1548.
177. *Stoye J. P., Le Tissier P., Takeuchi Y.* et al. Endogenous retroviruses: a potential problem for xenotransplantation? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 862. P. 67–74.
178. *Suchowersky O.* Parkinson's disease: medical treatment of moderate to advanced disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2002. Vol. 2 (4). P. 310–316.
179. *Takayama H., Ray J., Raymon H. K.* et al. Basic fibroblast growth factor increases dopaminergic graft survival and function in a rat model of Parkinson's disease // *Nat. Med.* 1995. Vol. 1 (1). P. 53–58.
180. *Tanner C. M., Goldman S. M.* Epidemiology of Parkinson's disease // *Neurol. Clin.* 1996. Vol. 14 (2). P. 317–335.
181. *Tatard V. M., Venier-Julienne M. C., Benoit J. P.* et al. In vivo evaluation of pharmacologically active microcarriers releasing nerve growth factor and conveying PC12 cells // *Cell Transplant.* 2004. Vol. 13 (5). P. 573–583.
182. *Thompson W. G.* Successful brain grafting // *NY Med. J.* 1890. Vol. 5. P. 701–702.
183. *Tidd C. W.* The transplantation of spinal ganglia in the white rat. A study of morphological changes in surviving cells // *J. comp. Neurol.* 1932. Vol. 55. P. 531–543.
184. *Toledo-Aral J. J., Mendez-Ferrer S., Pardal R.* et al. Trophic restoration of the nigrostriatal dopaminergic pathway in long term carotid body-grafted parkinsonian rats // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23 (1). P. 141–148.
185. *Tranzer J. P., Thoenen H.* Ultra-morphologische Veränderungen der sympathischen Nervendigungen der Katze nach Vorbehandlung mit 5- und 6-hydroxy-dopamin // *Arch. Pharmacol.* 1967. Vol. 257 (9). P. 343–344.
186. *Trulsson M., Hosseini A.* Dopamine neuron transplants: electrophysiological unit activity of intrastriatal nigral grafts in freely moving cats // *Life Sci.* 1987. Vol. 40 (21). P. 2097–2102.
187. *Turner D. A., Kearney W.* Scientific and ethical concerns in neural fetal tissue transplantation // *Neurosurgery.* 1993. Vol. 33 (6). P. 1031–1037.
188. *Uhl G. R., Hedreen J. C., Price D. L.* Parkinson's disease: loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions // *Neurology.* 1985. Vol. 35 (8). P. 1215–1218.
189. *Uhl G. R., Walther D., Mash D.* et al. Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons // *Ann. Neurol.* 1994. Vol. 35 (4). P. 494–498.
190. *Umemura A., Jaggi J. L., Hurtig H. I.* et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients // *J. Neurosurg.* 2003. Vol. 98 (4). P. 779–784.
191. *Ungerstedt U.* 6-Hydroxydopamine induced degeneration of the central monoamine neurons // *Europ. J. Pharmacol.* 1968. Vol. 5 (1). P. 107–110.
192. *Valente E. M., Bentivoglio A. R., Dixon P. H.* et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36 // *Amer. J. hum. Genet.* 2001. Vol. 68 (4). P. 895–900.
193. *Waters C., Itabashi H. H., Apuzzo M. L., Weiner L. P.* Adrenal to caudate transplantation--postmortem study // *Mov. Disord.* 1990. Vol. 5 (3). P. 248–250.
194. *Widner H., Tetrad J., Rehncrona S.* et al. Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) // *New Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327 (22). P. 1556–1563.

195. Willing A. E., Sudberry J. J., Othberg A. I. et al. Sertoli cells decrease microglial response and increase engraftment of human hNT neurons in the hemiparkinsonian rat striatum // *Brain Res. Bull.* 1999. Vol. 48 (4). P. 441–444.

196. Winkler C., Kirik D., Björklund A. Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? // *Trends Neurosci.* 2005. Vol. 28 (2). P. 86–92.

197. Yoshida H., Date I., Shingo T. et al. Stereotactic transplantation of a dopamine-producing capsule into the striatum for

treatment of Parkinson disease: a preclinical primate study // *J. Neurosurg.* 2003. Vol. 98 (4). P. 874–881.

198. Yurek D. M., Lu W., Hipkens S., Wiegand S. J. BDNF enhances the functional reinnervation of the striatum by grafted fetal dopamine neurons // *Exp. Neurol.* 1996. Vol. 137 (1). P. 105–118.

199. Zhou C. Y., McInnes E., Copeman L. et al. Transgenic pigs expressing human CD59, in combination with human membrane cofactor protein and human decay-accelerating factor // *Xenotransplantation.* 2005. Vol. 12 (2). P. 142–148.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 575–592

S. V. Anisimov

CELL THERAPY FOR PARKINSON'S DISEASE: I. EMBRYONIC AND ADULT DONOR TISSUE-BASED APPLICATIONS

Institute of Cytology RAS, 4 Tikhoretskiy Pr., Saint-Petersburg 194064, Russia & V. A. Almazov Federal Center for Heart, Blood & Endocrinology, 2 Akkuratova Str., Saint-Petersburg 197341, Russia; e-mail: askold5@front.ru

Motor dysfunctions in Parkinson's disease are believed to be primarily due to the degeneration of dopaminergic neurons located in the substantia nigra pars compacta. Numerous cell replacement therapy approaches have been developed and tested, including these based on donor cell transplantation (embryonic and adult tissue-derived), adult mesenchymal stem cells (*hMSCs*)-, neural stem cells (*hNSCs*)- and finally human embryonic stem cells (*hESCs*)-based. Despite the progress achieved, numerous difficulties prevent wider practical application of stem cell-based therapy approaches for the treatment of Parkinson's disease. Among the latter, ethical, safety and technical issues stand out. Current series of reviews (Cell therapy for Parkinson's disease: I. Embryonic and adult donor tissue-based applications; II. Adult stem cell-based applications; III. Neonatal, fetal and embryonic stem cell-based applications; IV. Risks and future trends) aims providing a balanced and updated view on various issues associated with cell types (including stem cells) in regards to their potential in the treatment of Parkinson's disease. Essential features of the individual cell subtypes, principles of available cell handling protocols, transplantation, and safety issues are discussed extensively.

Key words: *Parkinson's disease, cell therapy, stem cells*

В. В. Паук, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова, Л. П. Зуева, О. Е. Мустафина

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СВЯЗИ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ*

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054 Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: danivera@mail.ru

На выборке из 1534 этнических татар изучен полиморфизм гена каталазы (*CAT*, $-262C/T$), глутатионпероксидазы 1 (*GPX1*, $L198P$) и метионинсульфоксид-редуктазы А (*MSRA*, $-402C/T$) в связи с продолжительностью жизни. По каждому отдельному полиморфному маркеру выявлен нелинейный характер изменений частот аллелей и генотипов с возрастом. Для достижения пожилого и старческого возраста значимыми оказались сочетания генотипов *CAT***C*/**T*–*GPX1***L*/**L*.

Ключевые слова: геномика человека, антиоксидантная защита, ген, полиморфизм, продолжительность жизни

Согласно свободнорадикальной теории старения, основанной на концепции кислородной токсичности, с возрастом наблюдается ослабление защиты организма от действия свободных радикалов, что приводит к развитию окислительного стресса [4]. Важную роль при этом играет уровень активности ферментов антиоксидантной защиты [1]. Генетический компонент вносит существенный вклад в биологическую активность ферментов [5].

Цель работы заключалась в анализе возрастной динамики частот аллелей и генотипов по полиморфизму генов каталазы (*CAT*, $-262C/T$), глутатионпероксидазы 1 (*GPX1*, $L198P$) и метионинсульфоксид-редуктазы (*MSRA*, $-402C/T$).

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 1534 образца ДНК, полученные путем фенольно-хлороформной экстракции [6] из 8 мл цельной венозной крови мужчин и женщин в возрасте от 1 до 109 лет, не родственных между собой, принадлежащих к этнически однородной группе (татары, Республика Башкортостан). Выборка дифференцирована на отдельные группы согласно возрастной периодизации [2]: младшая (1–20 лет, $n=169$), средняя (21–55 лет, $n=373$), пожилая (56–74 года, $n=360$), старческая (75–89 лет, $n=480$) и долгожители (90–109 лет, $n=152$).

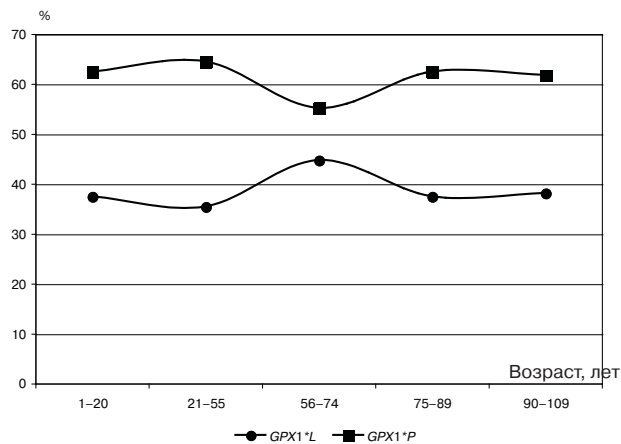
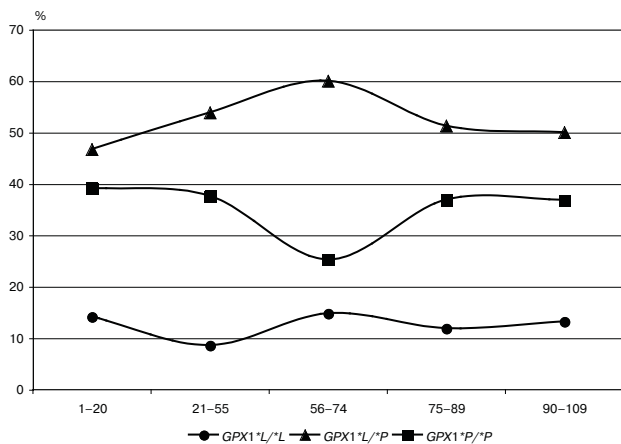
Генотипирование выполнено методом ПЦР–ПДРФ. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов программного обеспечения SPSS V. 13.0. Частоты генотипов и аллелей в разных возрастных группах сравнивали попарно с помощью точного двустороннего теста Фишера (Statistica for Windows V. 6.0). Шансы достижения того или иного возраста по сочетанным генотипам оценивали в значениях показателя соотношения шансов (*odds ratio* — *OR*) [3].

Результаты и обсуждение

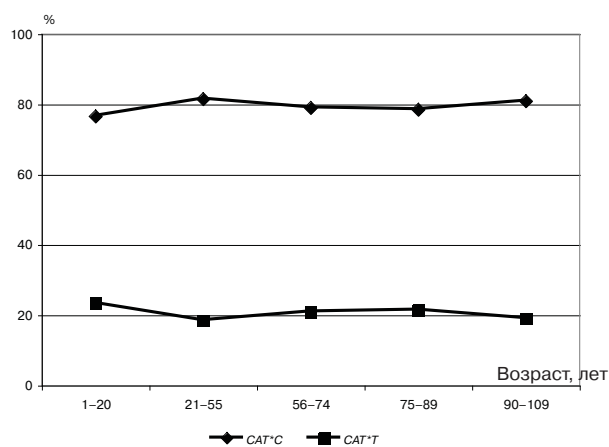
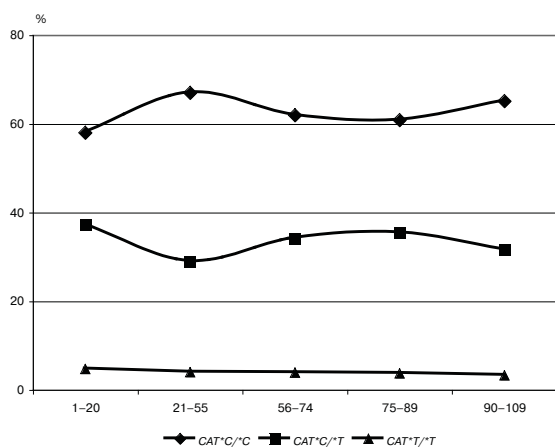
Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *GPX1*, *CAT* и *MSRA* в разных возрастных группах. Для группы лиц пожилого возраста характерно снижение числа носителей генотипа *GPX1***P*/**P* (25,22 %) по сравнению с группой лиц среднего (37,62 %, $\rho=0,005$), старческого (36,87 %, $\rho=0,003$) возраста и долгожителями (36,81 %, $\rho=0,020$). Частота генотипа *GPX1***L*/**P* в группе лиц пожилого возраста повышается, начиная с младшего возраста (60 % против 46,67 %, $\rho=0,023$), но снижается к 75–89 годам (60 и 50 %, соответственно, $\rho=0,038$). Частоты аллелей *GPX1***L* и *GPX1***P* в группе пожилых лиц (44,78 и 55,22 %, соответственно) отличаются от частоты в группе лиц среднего (35,48 и 64,52 %, $\rho=0,006$) и старческого (37,5 и 62,5 %, $\rho=0,003$) возраста (рисунки, а).

Прослеживается тенденция к повышению частоты генотипа *CAT***C*/**C* в группе лиц среднего возраста по сравнению с таковой в группе лиц младшего возраста (67,02 и 57,99 % соответственно, $\rho=0,053$). В группе лиц старческого возраста генотип *CAT***C*/**T* встречается с большей частотой, чем в группе лиц среднего возраста (35,42 и 28,95 %, $\rho=0,047$), см. рисунок, б).

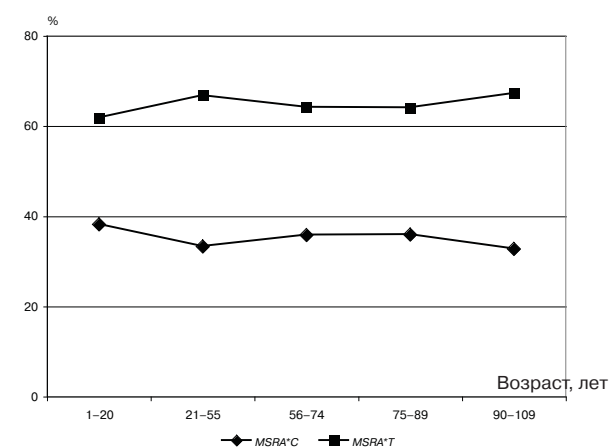
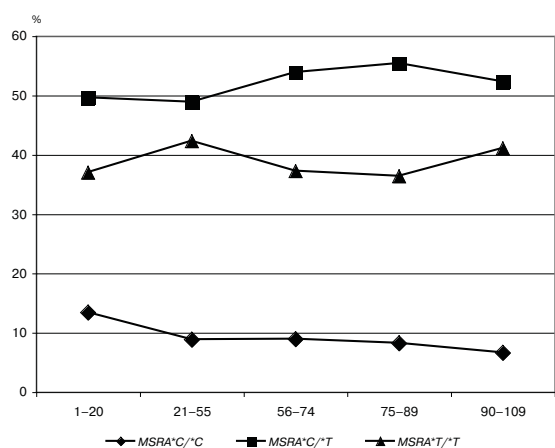
* Работа частично поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда.



а



б



в

Динамика частот генотипов и аллелей в связи с грациями возраста:

а — по полиморфизму L198P гена GPX1; б — по полиморфизму -262C/T гена CAT; в — по полиморфизму -402C/T гена MSRA

В группе долгожителей генотип $MSRA^*C/^*C$ обнаружен с частотой, в два раза меньшей, в чем в младшей возрастной группе, однако различия не достигают уровня значимости (13,39 % против 6,62 %, $\rho=0,068$), см. рисунок, в.

На основании полученных данных можно предположить, что изученные нами полиморфизмы генов $GPX1$, CAT и $MSRA$ ассоциированы, хотя и в разной степени, с отбором по заболеваемости и смертности в исследуемой популяции татар, при-

чем направленность отбора имеет нелинейный характер.

Учитывая многофакторную природу феномена старения и долголетия, мы провели анализ всех возможных попарных сочетаний изученных полиморфных маркеров. Для достижения пожилого возраста значимыми оказались сочетания генотипов *CAT***C*/**T*–*GPX1***L*/**L* ($\rho=0,003$, $OR=7,05$, CI 1.60–31.22), *CAT***C*/**C*–*GPX1***L*/**P* ($\rho=0,020$, $OR=1,84$, CI 1.11–3.06) и *MSRA***C*/**T*–*GPX1***L*/**P* ($\rho=0,019$, $OR=2,02$, CI 1.12–3.64). В то же время шансы дожития до пожилого возраста понижены среди лиц с сочетанными генотипами *CAT***C*/**C*–*MSRA***T*/**T* ($\rho=0,005$, $OR=0,58$, CI 0.40–0.85) и *MSRA***T*/**T*–*GPX1***P*/**P* ($\rho=0,026$, $OR=0,51$, CI 0.29–0.91). Шанс достижения старческого возраста оказался выше у носителей сочетанных генотипов *MSRA***C*/**T*–*GPX1***P*/**P* ($\rho=0,021$, $OR=1,86$, CI 1.09–3.16) и *CAT***C*/**T*–*GPX1***L*/**L* ($\rho=0,017$, $OR=5,13$,

CI 1.18–22.25); ниже — у носителей сочетанных генотипов *CAT***C*/**C*–*MSRA***C*/**C* ($\rho=0,026$, $OR=0,42$, CI 0.20–0.90), *MSRA***C*/**T*–*GPX1***L*/**P* ($\rho=0,034$, $OR=0,67$, CI 0.46–0.97) и *MSRA***T*/**T*–*GPX1***P*/**P* ($\rho=0,031$, $OR=0,57$, CI 0.35–0.94).

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Хрисанфова Е. Н. Основы геронтологии (антропологические аспекты). М.: ВЛАДОС, 1999.
3. Bland J. M., Altman D. G. The odds ratio // *B. M. J.* 2000. Vol. 320. P. 1468.
4. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. P. 1–15.
5. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A. et al. Association of *CAT* polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli // *Free Radic. Res.* 2005. Vol. 39. P. 1345–1350.
6. Sambrook J., Fritsch E., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory press, 1989.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 593–595

V. V. Pauk, T. R. Nasibullin, I. A. Tuktarova, L. P. Zueva, O. E. Mustafina

ANTIOXIDANT GENE POLYMORPHISM IN CONNECTION WITH LIFESPAN

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre, RAS, 71 pr. Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;
e-mail: danivera@mail.ru

On sample of 1534 ethnic Tatars catalase (*CAT*, –262C/T), glutathione peroxidase 1 (*GPX1*, L198P) and methionine sulfoxide reductase A (*MSRA*, –402C/T) gene polymorphisms in connection with lifespan were studied. On each separate polymorphic marker nonlinear character of alleles and genotypes frequencies changes with age was revealed. Combinations of genotypes *CAT***C*/**T*–*GPX1***L*/**L* were significant for elderly and senile age.

Key words: human genomics, antioxidative defence, gene, polymorphism, lifespan

Л. В. Дикарёва¹, Е. Г. Шварёв¹, Г. Е. Шварёв¹, Д. Л. Тёплый²

ВОЗРАСТНЫЕ, СТРУКТУРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО СЕКРЕТА БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

¹ Астраханская государственная медицинская академия Росздрава, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121;
e-mail: dikarevalv@mail.ru; ² Астраханский государственный университет, 414056 Астрахань, ул. Татищева, 20 а

В работе проанализированы клиничко-лабораторные данные 549 пациенток разных возрастных групп, из которых 194 (35,3%) находились в репродуктивном, 217 (39,5%) — в пременопаузальном и 138 (25,14%) — в мено- и постменопаузальном возрасте. Разработан и опробован новый способ диагностики гиперпластических процессов миометрия, основанный на сравнении показателей содержания продуктов перекисного окисления биомолекул в исследуемых биологических жидкостях (эндометриальных смывах или менструальных выделениях), а также оценке их морфоструктурных особенностей.

Ключевые слова: гормонозависимые опухоли репродуктивных органов, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, перекисное окисление липидов

В последние десятилетия во многих странах мира растет заболеваемость гормонозависимыми опухолями (ГЗО) репродуктивных органов, в том числе миомой матки (ММ) и гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ).

Популяционный уровень заболеваемости ММ по Астраханской области, исследованный за период с 1990 по 2006 г., увеличился почти в 3 раза. Так, если в 1990 г. данный показатель составлял 79,6%, то в 2006 г. — уже 248,8%. Одновременно зарегистрировано увеличение до 30,8% доли больных, у которых ММ сочеталась с ГПЭ.

Наряду с тенденцией к «омоложению» контингента заболевших, привлекает внимание и рост частоты заболевания ММ в перименопаузальном периоде, а также увеличение числа больных, находящихся в постменопаузе [16]. Актуальность проблемы увеличения заболеваемости ММ у больных перименопаузального возраста рассматривается с точки зрения риска развития у них гиперпластических процессов (ГПП), предрака и рака эндометрия (РЭ), возможности ее сочетания с опухолями яичников, а также трансформации в лейомиосаркому [1, 2, 4, 10, 13, 14, 20, 22, 26].

Существует точка зрения, что именно доброкачественные опухоли можно рассматривать как промежуточную стадию в ряду патологических изменений, приводящих в дальнейшем, при наличии определенных условий, к предопухолевой и опухолевой трансформации, а ММ — как клинический маркер возможного существования других ГЗО репродуктивной системы (полинеоплазий). Так, согласно полученным нами данным, показатель заболеваемости РЭ в сочетании с ММ имел отчетливую тенденцию к росту и «омоложению» контингента заболевших по сравнению с пациентками с РЭ без сопутствующей ММ [16].

Между тем, раннее выявление ГПП миометрия и атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ), прогноз дальнейшего их развития до сих пор остается сложной и далеко не во всем решенной проблемой (так, например, бывает непросто выделить отдельный участок атипии на фоне активно функционирующего эндометрия). По данным Е. Г. Новиковой и соавт. (2005), результативность диагностических выскабливаний у пациенток репродуктивного и пременопаузального возрастов достигает только 47,6 и 61%, соответственно [8]. В этом отношении важна оценка экспертов ВОЗ, указавших, что в настоящее время отсутствуют надежные программы скрининга предопухолевой и опухолевой патологии тела матки и яичников, с помощью которых удалось бы доказать возможность снижения заболеваемости и смертности. Поэтому разработка относительно простых, но достаточно информативных методов, которые можно было бы широко использовать (прежде всего в условиях женской консультации!) у пациенток разных возрастных групп, имеет большое практическое значение.

Сегодня не вызывает сомнения полиэтиологичность формирования ГПП миометрия, одна-

ко за последние годы несколько изменилась точка зрения на их патогенез. Так, помимо традиционной дисгормональной концепции, в публикациях все чаще обсуждаются сообщения о значении инфекции и воспаления, а также последствий многократных «агрессивных» акушерско-гинекологических манипуляций в развитии рассматриваемой патологии [2, 7, 9, 15, 20, 23]. Указанное обстоятельство позволяет рассматривать воспалительные заболевания органов малого таза как дебют формирования на протяжении жизни женщины исследуемой патологии [11].

Эндокринные нарушения, возникающие у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, остаются и после исчезновения клинических проявлений сальпингоофорита и эндометриита, приобретают форму самостоятельного заболевания. Считается, что инфекционный агент сначала приводит к воспалительной реакции разной степени выраженности и окислительному стрессу, а в дальнейшем — к изменению рецепторного аппарата матки, следствием которых является развитие пролиферативных и ГПП в органах-мишенях, в частности в матке [11, 12].

Наиболее агрессивными по своим повреждающим эффектам являются конечные и промежуточные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности малоновый диальдегид (МДА) [4, 23]. Нарушения антиоксидантной защиты и рост продуктов ПОЛ ведет к сдвигам в генетическом аппарате, нарушению регуляции апоптоза и приближению биологических пределов жизнедеятельности клеток [12]. Накопление МДА изменяет рецепторный аппарат органа и способствует интенсификации развития патологического процесса в тканях в связи с утратой ими чувствительности к гуморальным влияниям [5, 6, 10].

Вероятно, резкое возрастание количества окисленных белков в условиях интенсификации свободно-радикальных процессов изменяет функции клеток и, прежде всего, рецепторного аппарата мембран.

В литературе встречаются многочисленные сообщения об исследовании продуктов ПОЛ, перекисной модификации белков в периферической крови, но отсутствует информация, касающаяся изучения уровня указанных маркеров в эндометриальном секрете (ЭС) или в менструальных выделениях (МВ) в норме и при патологии, в том числе при ГПП миоэнדותрия у женщин разных возрастных групп.

Материалы и методы

Проанализированы клиничко-лабораторные данные 448 больных с ММ (основная группа) и 101 женщины контрольной группы, не имевших заболеваний репродуктивных органов. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту. В основной группе в репродуктивном возрасте находились 150 (33,5%), в пременопаузальном — 184 (41,1%), в мено- и постменопаузальном — 114 (25,5%) больных. Контрольная группа была представлена 44 (43,6%) женщинами репродуктивного возраста, 33 (32,7%) пременопаузального и 24 (23,8%) менопаузального возраста.

Больные основной группы были разделены на следующие подгруппы: первую, состоящую из 236 (52,7%) больных с ММ с нормальным строением эндометрия; вторую — 154 (34,4%) больных с ММ в сочетании с ГПЭ; третью, куда вошли 58 (12,9%) больных с ММ в сочетании с РЭ (табл. 1).

Всем исследуемым пациенткам, наряду с традиционным клиничко-лабораторным обследованием, проводилось ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза (трансвагинальным датчиком), по показаниям — маммография, забор мазков с экто- и эндоцервикса, аспирата из полости матки для онкоцитологического анализа, а также гистероскопия.

Дополнительно к перечисленным методам был использован разработанный нами уточняющий способ

Таблица 1

Некоторые клинические характеристики обследованных больных

Признаки	Контрольная группа, n=101	ММ+нормальный эндометрий, n=236	ММ+ГПЭ, n=154	ММ+АГЭ, РЭ, n=58
Календарный возраст, диапазон в годах	21–75	31–68	30–68	39–77
Средний календарный возраст, лет	40,3±0,85	45,1±0,31 ^{1)*}	46,6±0,62 ^{1)*}	59,2±0,45 ^{2)*}
Длительность менструального периода, лет	26,13±0,85	30,9±0,15 ^{2)*}	32,7±0,45 ^{1)*, 3)*}	36,4±0,64 ^{1)*, 3)*}
Длительность заболевания ММ, диапазон в годах	0	1–13	1–22	1–27
Средняя продолжительность заболевания ММ, лет	0	4,25±0,19	4,41±0,26	9,64±0,44 ^{3)*}
Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе	30,8±0,13	39,5±0,14 ^{3)*}	49,5±0,14 ^{3)*}	66,7±0,13 ^{3)*}

Примечание. Различия достоверны: в сравнении с нормой — ^{1)*} p<0,05; ^{2)*} p<0,01; ^{3)*} p<0,001

диагностики патологии эндометрия, основанный на сравнительной оценке содержания продуктов ПОЛ (МДА), маркеров перекисного окисления белков (ПОБ) — карбонильных групп белков (КГБ), проведении структурного анализа биологических жидкостей (БЖ) — ЭС или МВ, оттекающих непосредственно от патологически измененного органа.

Выбор ЭС и МВ в качестве исследуемого биологического материала обусловлен тем, что при применении иммунофлюоресцентного и гистохимического исследований образцов тканей нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия была показана способность ряда ферментов и их изоформ накапливаться в апикальных отделах железистых клеток, а затем выделяться в эндометриальную слизь [16]. Учитывалось также, что биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что он испытывает на себе влияние не только половых гормонов, но и продуктов ПОЛ и ПОБ.

Оценка уровня конечных и промежуточных продуктов ПОЛ в указанных БЖ, в частности МДА, а также КГБ, отражающих степень выраженности свободно-радикальных процессов, проводилась по методике Е. А. Строева и Е. Г. Макарова (1986), а КГБ — по методу, предложенному С. N. Oliver и соавт. (1987) и модифицированному Е. Е. Дубининой (1993).

В последние годы в клинической медицине получил широкое распространение метод структурного анализа (клиновидной дегидратации) БЖ, базирующийся на извлечении информации при фазовом переходе БЖ в твердое состояние, который использован впервые в нашей работе при исследовании МВ и ЭС [10, 18, 19].

Показатели содержания МДА, уровня КГБ, а также морфоструктурные особенности ЭС или МВ сопоставлялись с результатами эхографического исследования матки, цитологическими анализами аспиратов из полости матки и патогистологическими заключениями соскобов эндометрия.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи методов средних, относительных величин по критерию t/p Стьюдента. Для оценки силы взаимосвязи качественных показателей рассчитывался тетракорический коэффициент Пирсона [3, 17].

Обработка материала проводилась с использованием современных компьютерных программ Diagnost, Paradox, Microsoft Access и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Окислительный стресс (ОС) является реакцией на многие неблагоприятные факторы, возникает в ответ на действие активных форм кислорода, обладающих высокой реакционной способностью, характеризуется срывом системы антиоксидантной защиты, интенсификацией свободнорадикальных процессов, накоплением в органах и тканях токсичных продуктов, обладающих цито- и мембранотоксичностью и приводящих к углублению повреждений в клетках и тканях.

Опыт диагностики ОС, имеющийся в литературе, показал, что наблюдается несостоятельность целого ряда методов, направленных на выявление дисбаланса в системе антиоксидантной защиты, особенно у больных в пременопаузальном периоде с длительно текущей хронической патологией [9].

Вклад разных реакций ОС в развитие определенных патологических процессов может существенно отличаться: в одних случаях наибольшее значение имеют реакции ПОЛ (например, при атеросклерозе), в других — окислительная модификация белков и нуклеиновых кислот (опухоли, нейродегенеративные заболевания) [9, 25].

Необходимо отметить, что в случае ОС изолированного повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот быть не может, так как в биомембранах клеток между ними существует тесное структурно-функциональное взаимодействие.

Объективная оценка тяжести ОС возможна только при комплексном одновременном изучении маркеров, характеризующих патологические состояния в разных БЖ организма. Это обусловлено тем, что имеются клеточные и внеклеточные, системные и локальные уровни организации защитных механизмов, в том числе и антиоксидантная система. В этих условиях наиболее целесообразным является применение интегральных диагностических показателей и индексов для оценки ОС.

Определение содержания МДА в ЭС у пациенток контрольной группы репродуктивного и пременопаузального периодов проводилось в фазах пролиферации, секреции и десквамации. Отмечено, что на протяжении менструального цикла уровень МДА менялся незначительно: так, в фазе пролиферации он оказался равным $0,5 \pm 0,02$, в фазе секреции — $0,6 \pm 0,02$, а в фазе десквамации в МВ — $0,6 \pm 0,07$ нмоль ($p > 0,05$).

Наиболее показательной оказалась динамика содержания МДА в ЭС по мере нарастания тяжести патологии эндометрия. Если у больных с ММ с нормальным строением эндометрия исследуемый показатель был равным $0,4 \pm 0,05$ нмоль, то у больных с ММ в сочетании с ГПЭ он увеличился до $1,7 \pm 0,23$ нмоль ($p < 0,01$). Еще более значительное увеличение рассматриваемого показателя отмечено у больных с ММ с истинным быстрым ростом в сочетании с АГЭ, где его значения соответствовали $3,0 \pm 0,85$ нмоль ($p < 0,05$).

Исследования, посвященные оценке показателей ПОЛ при свободнорадикальной патологии, долгое время занимали лидирующее положение, однако на сегодня одним из ранних показателей

Уровень КГБ в сыворотке крови, ЭС и МВ пациенток контрольной группы с нормальным менструальным циклом, нмоль/мг

Субстрат исследования	Фаза цикла		
	пролиферации	секреции	десквамации (МВ)
Сыворотка крови	0,91±0,09 ^{1)*}	0,95±0,11 ^{1)*}	0,98±0,05 ^{1)*}
Эндометриальный секрет	0,82±0,11 ^{1)*, 2)*}	0,91±0,15 ^{1)*}	—
Менструальные выделения	—	—	1,17±0,29 ^{2)*}

^{1)*} $p > 0,05$; ^{2)*} $p < 0,05$

поражения тканей при воздействии активных форм кислорода считается выявление маркеров окислительной деструкции белков — появление в структуре белковой молекулы КГБ [4, 6, 21, 25].

Анализ полученных результатов выявил отсутствие или незначительную активность процессов ПОБ в ЭС пациенток контрольной группы, где уровень карбонизированных белков в ЭС колебался от 0 до 1,9 нмоль/мг белка. В среднем, концентрация КГБ в ЭС здоровых женщин составила $0,7 \pm 0,25$ нмоль/мг белка.

У пациенток контрольных групп репродуктивного и пременопаузального периодов исследование уровня КГБ в ЭС также проводилось в обе фазы менструального цикла. При исследовании ЭС в фазу пролиферации их содержание соответствовало $0,8 \pm 0,11$ нмоль/мг белка, а в секреторную фазу цикла — $0,9 \pm 0,15$ нмоль/мг ($p > 0,005$).

По данным М. Ю. Фроловой (2002), определение КГБ можно производить и в окрашенных жидкостях, так как гемолиз не является ограничением к применению данного метода [21]. Указанное обстоятельство позволило в исследовании использовать и МВ больных с рассматриваемой патологией, находящихся в репродуктивном и пременопаузальном периодах. Так, при исследовании МВ женщин контрольной группы содержание продуктов ПОБ составило $1,2 \pm 0,29$ нмоль/мг белка. Следует отметить, что, по сравнению с соответ-

ствующим показателем сыворотки крови и ЭС, в МВ уровень изучаемых маркеров был однородным и в подавляющем большинстве случаев находился в пределах $0,99–1,18$ нмоль/мг белка (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, заметного различия в содержании КГБ в сыворотке крови женщин контрольной группы в фазах пролиферации, секреции и десквамации выявлено не было ($p > 0,05$). Содержание КГБ в ЭС в фазе пролиферации и секреции не имело статистически значимой разницы, но их содержание увеличивалось в 1,5 раза при сравнении уровня в фазах пролиферации и десквамации ($p < 0,05$).

Впервые нами проведено определение КГБ — маркеров ОС в ЭС при ГПП миоэндометрия (табл. 3).

В ходе работы оценивалась динамика уровней КГБ и МДА. Указанные маркеры ОС определялись в периферической крови и ЭС, где были получены наиболее убедительные данные. Коэффициент корреляции между исследуемыми показателями в ЭС оказался равным 0,97, что указывает на наличие прямой сильной связи.

При исследовании ЭС пациенток контрольных групп пременопаузального и постменопаузального периодов установлено, что показатели МДА, КГБ не изменялись по мере увеличения их возраста. Изменения исследуемых показателей, согласно полученным данным, были связаны с нарастанием

Таблица 3

Маркеры свободнорадикальных процессов при патологии миоэндометрия у больных пре- и постменопаузального возраста

Исследуемая группа	ПОБ, КГБ, перифер. кровь (нмоль/мг), $M \pm m$	ПОБ, КГБ, ЭС (нмоль/мг), $M \pm m$	МДА, перифер. кровь (нмоль), $M \pm m$	МДА, ЭС (нмоль), $M \pm m$
Контрольная, $n=101$	0,96±0,02	0,96±0,16	0,71±0,02	0,37±0,01
ММ+нормальный эндометрий, $n=236$	1,26±0,07 ^{1)*}	4,6±1,98 ^{1)*}	0,85±0,04	0,49±0,06 ^{1)*}
ММ+ГПЭ, $n=154$	1,28±0,04 ^{2)*}	9,28±1,47 ^{2)*, 4)*}	1,74±0,07 ^{3)*, 6)*}	2,6±0,05 ^{3)*, 4)*}
ММ+РЭ, $n=58$	1,17±0,14 ^{2)*}	23,8±3,96 ^{2)*, 4)*}	1,31±0,07 ^{2)*, 5)*}	1,45±0,05 ^{3)*, 4)*}

Примечание. Различия достоверны: в сравнении с нормой — ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$; между показателями в подгруппах — ^{4)*} $p < 0,05$, ^{5)*} $p < 0,01$, ^{6)*} $p < 0,001$

тяжести патологии миоэндометрия. У больных с ММ в сочетании с РЭ уровень КГБ зависел от степени местного распространения процесса (в том числе от объема опухоли).

Кроме того, во всех исследуемых группах проводился анализ структурообразующих элементов, выявляемых методом клиновидной дегидратации. У пациенток репродуктивного возраста исследовали фазии МВ, а в пре- и перименопаузальном периодах — преимущественно фазии ЭС. В результате исследований последних было выделено три типа фазий, характеризующих состояние эндометрия:

- *радиальный* — формирующий так называемые «отдельности»; практически постоянно регистрировался у женщин контрольной группы (в обе фазы менструального цикла) и в 48,4 % случаев у больных с ММ с нормальным строением эндометрия;

- *комбинированный* — определялся у больных с ММ в сочетании с ГПЭ, при нем еще сохранялась радиальность, но появлялось умеренное количество трехлучевых трещин, маркеров неблагополучия;

- *трехлучевой* — наиболее характерен для пациенток с АГЭ и РЭ; в исследуемых препаратах больных РЭ, как правило, по всей площади фазий ЭС отмечалось наличие сети трехлучевых трещин (табл. 4).

Таким образом, патогномичным признаком нарастания тяжести патологии эндометрия является увеличение удельного веса площади трехлучевых трещин ($S_{тр}$) и уменьшение площади радиальности ($S_{рад}$). Так, у пациенток контрольной группы $S_{тр}$ соответствовала $0,4 \pm 0,06$ мм²,

у больных с ММ с нормальным строением эндометрия — $1,1 \pm 0,08$ мм², а у больных железистой гиперплазией эндометрия и АГЭ, соответственно, — $2,1 \pm 0,11$ мм² и $3,2 \pm 0,58$ мм². Максимального значения этот показатель достигал в группе больных, у которых ММ сочеталась с РЭ — $6,7 \pm 0,6$ мм² ($p < 0,05$).

Для определения силы взаимосвязи между исследуемыми показателями — $S_{рад}$ и $S_{тр}$ — был рассчитан тетракорический коэффициент Гирсона, который увеличивался по мере нарастания тяжести патологии миоэндометрия от 0,3 в контрольной группе до 0,8 при РЭ.

Выводы

Оценка окислительной модификации белков ЭС по уровню карбонильных групп является достоверным, независимым маркером «окислительного стресса», позволяющим определить степень структурных изменений белков при гиперпластических процессах миоэндометрия.

У пациенток контрольной группы уровень МДА в ЭС (МВ) не зависит от фазы менструального цикла. Показатель КГБ в фазе десквамации увеличивается в 1,5 раза по сравнению с аналогичным показателем в фазе пролиферации.

Для повышения точности оценки состояния эндометрия у больных с ММ традиционное цитологическое исследование аспирата (смыва) из полости матки следует дополнить структурным анализом фазий ЭС (или МВ), позволяющим выявить патогномичные признаки нарастания тяжести патологии эндометрия, в частности увели-

Таблица 4

Основные структурные элементы фазий эндометриального секрета больных с гиперпластическими процессами миоэндометрия

Исследуемая группа	Основные структурные элементы фазий БЖ матки	$S_{рад}$, мм ²	$S_{тр}$, мм ²
Пациенты без опухолевой патологии репродуктивной системы, $n=101$ (18,4 %)	Выражена зональность, радиальные трещины, отдельности, у 10 % могут встречаться единичные трехлучевые трещины	$6,8 \pm 0,12$	$0,4 \pm 0,06$
ММ+нормальный эндометрий, $n=236$ (42,9 %)	Выражена зональность, широкие радиальные трещины, отдельности, у 48,4 % единичные трехлучевые трещины в любом возрасте	$5,1 \pm 0,42$	$1,1 \pm 0,08$
ММ+ГПЭ, $n=154$ (28,1 %)	Сохраняется зональность, радиальность трещин, увеличивается количество отдельностей, значительно нарастает удельный вес трехлучевых трещин	$6,1 \pm 0,46$	$2,1 \pm 0,11$
ММ+АГЭ, $n=13$ (2,37 %)	Утрачивается четкая зональность, в периферической зоне сохраняются единичные радиальные трещины, на остальной площади — сеть трехлучевых трещин	$2,23 \pm 0,58$	$3,2 \pm 0,58$
ММ+РЭ, $n=45$ (8,2 %)	Утрачивается зональность, у 88 % больных отсутствуют радиальные трещины, основным структурным элементом становятся трехлучевые трещины	0	$6,7 \pm 0,6$

чение площади трехлучевых трещин на поверхности исследуемых фаций.

Изменение уровня КГБ, МДА, увеличение площади трехлучевых трещин на поверхности исследуемых фаций не зависит от возрастного периода пациенток, а коррелирует со степенью выраженности патологии миоэндометрия.

Литература

1. Берштейн Л. М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // *Вопр. онкол.* 2001. Т. 47. № 2. С. 148–155.
2. Вихляева Е. М. Лейомиомы матки: рук-во по диагностике и лечению. М., 2004.
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М., 2004.
4. Кашулина А. П. Особенности свободнорадикальных процессов при первично-множественных злокачественных и доброкачественных опухолях человека // *Мед. консультация.* 2000. № 3. С. 4–7.
5. Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенков И. В. и др. Антиоксиданты. Антиоксидантная активность. Методы исследования // *Вестн. РАМН.* 2000. № 1. С. 15–22.
6. Короткина Р. Н., Мацкевич Г. Н., Девликанова А. Ш. Сравнительное исследование активности ферментов обмена глутатиона и антиоксидантных ферментов в злокачественных и доброкачественных опухолях человека // *Бюл. экспер. биол.* 2002. Т. 133. № 6. С. 697–700.
7. Лазарева Н. И., Кузнецов В. В., Захарова Т. И. и др. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов // *Акуш. и гин.* 2003. № 1. С. 7–11.
8. Новикова Е. Г., Чулкова О. В. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М., 2005.
9. Павлюченко И. И., Дынько Ю. В., Патемин С. Н. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии // *Вестн. интенсивной тер.* 2005. № 5–6. Разд. 4. С. 164–165.
10. Потехина Ю. П., Коновалов В. А., Зубеев П. С. Диагностическое и прогностическое значение исследования жидкой части пунктата узловых образований щитовидной железы // *Функциональная морфология биологических жидкостей: Матер. III Всерос. научно-практич. конф.* М., 2004. С. 36–37.
11. Романовский О. Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде // *Гинекология.* 2004. № 6. С. 296–302.
12. Серов В. Н., Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов: Метод. матер. М., 2003.
13. Сидорова И. С. Миома матки. М., 2003.
14. Тихомиров Л. А. Органосохраняющее лечение миомы матки // *Соврем. достижения. Трудный пациент.* 2007. № 9. С. 4–6.
15. Умаханова М. М., Гасанова С. Ш. Современные представления о морфо- и патогенезе миомы матки // *Гинекология.* 2002. № 4. С. 140–144.
16. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 2004.
17. Фролова М. Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике. СПб., 2003.
18. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Системная самоорганизация биологических жидкостей организма и старения // *В сб.: I Рос. съезд геронтологов и гериатров.* Самара, 1999. С. 502–505.
19. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001.
20. Шварев Е. Г., Седина Н. Д. Показатели скрининга с использованием опухолевых маркеров у больных раком эндометрия // *В сб.: Вопросы практической онкологии.* Астрахань, 1996. С. 124–127.
21. Штода А. А. Состояние реакций перекисного окисления липидов и глутатионовой редокс-системы при доброкачественных и злокачественных гиперпластических процессах эндометрия. М., 2005.
22. Akhmedkhanov A., Leleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Amer. N.-Y. Acad.*, 2001. P. 289–315.
23. Anastadiadis P. G., Skaphida P. G., Koutlaki N. G., Galassions G. C. Descriptive epidemiologie of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding // *Europ. J. Gynaec. Oncol.* 2000. № 21. P. 131–134.
24. Dixon D., He H., Haseman J. K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uierine leiomyomas and matched myometrium // *Environm. Hlth Perspect.* 2000; Suppl. 5. P. 795–802.
25. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, 1999. P. 21–40.
26. Sumitani H., Shozu M., Segawa T. et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 inuterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism // *Endocrinology.* 2000. № 10. P. 52–61.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 596–601

L. V. Dikareva¹, E. G. Shvarev¹, G. E. Shvarev¹, D. L. Teply²

AGE, STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL PECULIARITIES OF ENDOMETRIAL SECRETION IN PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA

¹ Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya ul., Astrakhan 414000; e-mail: dikarevalv@mail.ru;

² Astrakhan State University, 20 a ul. Tatisheva, Astrakhan 414056, Russia

In the given work clinical and laboratory data of 549 patients of different age groups have been analyzed and tested; 194 (35,3%) of them were in reproductive age, 217 (39,5%) in premenopausal age, 138 (25,14%) in meno- and postmenopausal age. The new method of diagnostics of hyperplastic processes of myoendometrium has been worked out and tested; it is based on the comparison of showings of the content of biomolecular peroxide oxidation products in the investigated biological liquids (endometrial washes or menstrual discharges) as well as evaluation of their morphostructural peculiarities.

Key words: hormone dependent tumors of reproductive organs, hystero-myoma, hyperplastic processes of myoendometrium, lipids peroxidation

А. А. Москалёв, М. В. Шапошников

**ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*
ПУТЕМ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИНГИБИРОВАНИЯ *PI3K****

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Снижение функции генов, кодирующих ферменты фосфоинозитол-3-киназного (*PI3K*) каскада вследствие генетических мутаций, приводит к увеличению продолжительности жизни у ряда модельных организмов. Однако не исследован геропротекторный эффект фармакологического ингибирования *PI3K*. В связи с этим мы провели анализ продолжительности жизни у особой лабораторной линии *Canton-S D. melanogaster* после обработки специфическим ингибитором фосфоинозитол-3-киназы *LY-294002* в концентрации 5 μ M на стадиях предимагинального развития и имаго. Показано, что добавление *LY-294002* в корм имаго приводит к увеличению продолжительности жизни особой дрозофилы. Медианная продолжительность жизни увеличивается на 14 % у самцов и на 14,3 % у самок, максимальная — на 22,5 % у самцов и на 16,3 % у самок. Полученные результаты свидетельствуют, что специфическое ингибирование *PI3K* оказывает геропротекторный эффект на имаго *D. melanogaster*.

Ключевые слова: продолжительность жизни, геропротекторы, фосфоинозитол-3-киназа, *LY-294002*, *D. melanogaster*

Увеличение продолжительности жизни человека является одной из важнейших задач геронтологии и, в целом, современной профилактической медицины. В последнее время большое внимание уделяется поиску и изучению химических соединений и препаратов, обладающих свойствами, замедляющими старение [1]. В настоящее время известно более 20 соединений, для которых доказана способность увеличивать продолжительность жизни модельных организмов: антиоксиданты, гормоны, адаптогены [2, 12, 24]. Например, в ряде исследований удалось показать благотворное влияние на процессы старения разных синтетических и природных антиоксидантов или индукторов антиоксидантных ферментов, таких как цистеин, 2-меркаптоэтиламин, дигидрохлорид 2,2-диаминодиэтилсульфид, аскорбиновая кислота, 2-меркаптоэтанол; однако их действие не всегда воспроизводится [17]. В частности, витамин E снижает количество оксидативно поврежденных белков, липидов и ДНК в клетках мышей, но он не из-

меняет максимальную продолжительность жизни животных [26]. Резвератрол, полифенол в составе красного вина, являющийся стимулятором деацетилаз-сиртуинов, умеренно увеличивает продолжительность жизни у дрожжей, нематод, дрозофил, рыб и млекопитающих [9, 11, 18, 28, 29]. Однако есть ряд работ, выполненных на дрожжах, нематодах и дрозофилах, где эффект резвератрола отсутствует [8, 20]. Гормон эпифиза мелатонин (индол-N-ацетил-5-метокситриптамин) замедляет процессы старения и продлевает жизнь модельным животным, например мышам [25], крысам [23] и дрозофилам [10]. В то же время, в ряде работ, выполненных на дрозофилах и мышах, не удалось наблюдать однозначного геропротекторного действия мелатонина [3, 4, 19].

В последние несколько лет достигнуты значительные успехи в осмыслении генетических механизмов старения и долгожительства, благодаря чему мы наметили ферменты-мишени для фармакологической коррекции старения и возрастзависимых заболеваний. Известно, что мутации, приводящие к нарушению функции генов, кодирующих ферменты фосфоинозитол-3-киназного (*PI3K*) каскада, приводят к увеличению продолжительности жизни у разных по уровню организации модельных животных, таких как нематоды [6, 14, 21, 22] и мыши [7]. Однако генетические методы коррекции продолжительности жизни не применимы к человеку. В то же время, цитологам известен такой специфический ингибитор *PI3K*, как *LY-294002* [30]. Цель настоящей работы состояла в исследовании влияния специфического ингибитора *PI3K* (*LY-294002*) на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*.

Материалы и методы

В экспериментах использовали мух лабораторной линии дикого типа *Canton-S*, полученной из коллекции

* Работа поддержана грантами РФФИ (№ 08-04-00456-а) и Фонда содействия отечественной науке, а также программой фундаментальных исследований президиума РАН и грантом президента РФ для молодых докторов наук.

Продолжительность жизни (дни) самцов и самок *D. melanogaster* при добавлении в корм LY-294002 на стадиях предимагинального развития и имаго

Стадия	Группа	$\bar{x} \pm \Delta M$	<i>M</i>	90 %	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>MRDT</i>	α	R_0	<i>N</i>
<i>Самцы</i>										
Преимаго	Контрольная	57,9±1,2	61	73	8	88	7,8	0,0893	0,0003	143
	LY-294002	58,2±0,9	60	73	8	88	8,0	0,0871	0,0003	248
Имаго	Контрольная	51,1±0,7	50	65	12	71	6,7	0,1038	0,0003	243
	LY-294002	55,6±0,8	57*	67	9	87	7,2	0,0965	0,0003	263
<i>Самки</i>										
Преимаго	Контрольная	67,7±0,8	70	77	15	94	5,8	0,1188	0,00002	177
	LY-294002	64,1±0,7	67*	73	18	81	5,3	0,1306	0,00002	265
Имаго	Контрольная	54,1±0,7	56	67	9	86	6,9	0,1002	0,0003	309
	LY-294002	60,5±0,8	64*	75	8	100	8,2	0,0845	0,0003	323

* $p < 0,001$ (по критериям Гехана–Бреслоу–Вилкоксона и Ментеля–Кокса)

Примечание. $\bar{x} \pm \Delta M$ — средняя продолжительность жизни и ошибка среднего; *M* — медианная продолжительность жизни; 90 % — время гибели 90 % выборки; *Min* и *Max* — минимальная и максимальная продолжительность жизни; α и R_0 — параметры уравнения Гомпертца; *MRDT* — время удвоения интенсивности смертности ($\ln 2/\alpha$); *N* — число особей в выборке

дрозофилового Центра в Блумингтоне (Университет штата Индиана, Блумингтон, США).

Проверку геропротекторных свойств препарата LY-294002 проводили на самцах и самках *D. melanogaster*, содержащихся в помещении с постоянной

температурой 25 ± 1 °С и при искусственном режиме освещения 12 ч день : 12 ч ночь.

Для анализа продолжительности жизни отбирали одновозрастных имаго. В баночки емкостью 100 мл, содержащие 20 мл стандартной питательной среды, рассаживали по 50 однополых особей.

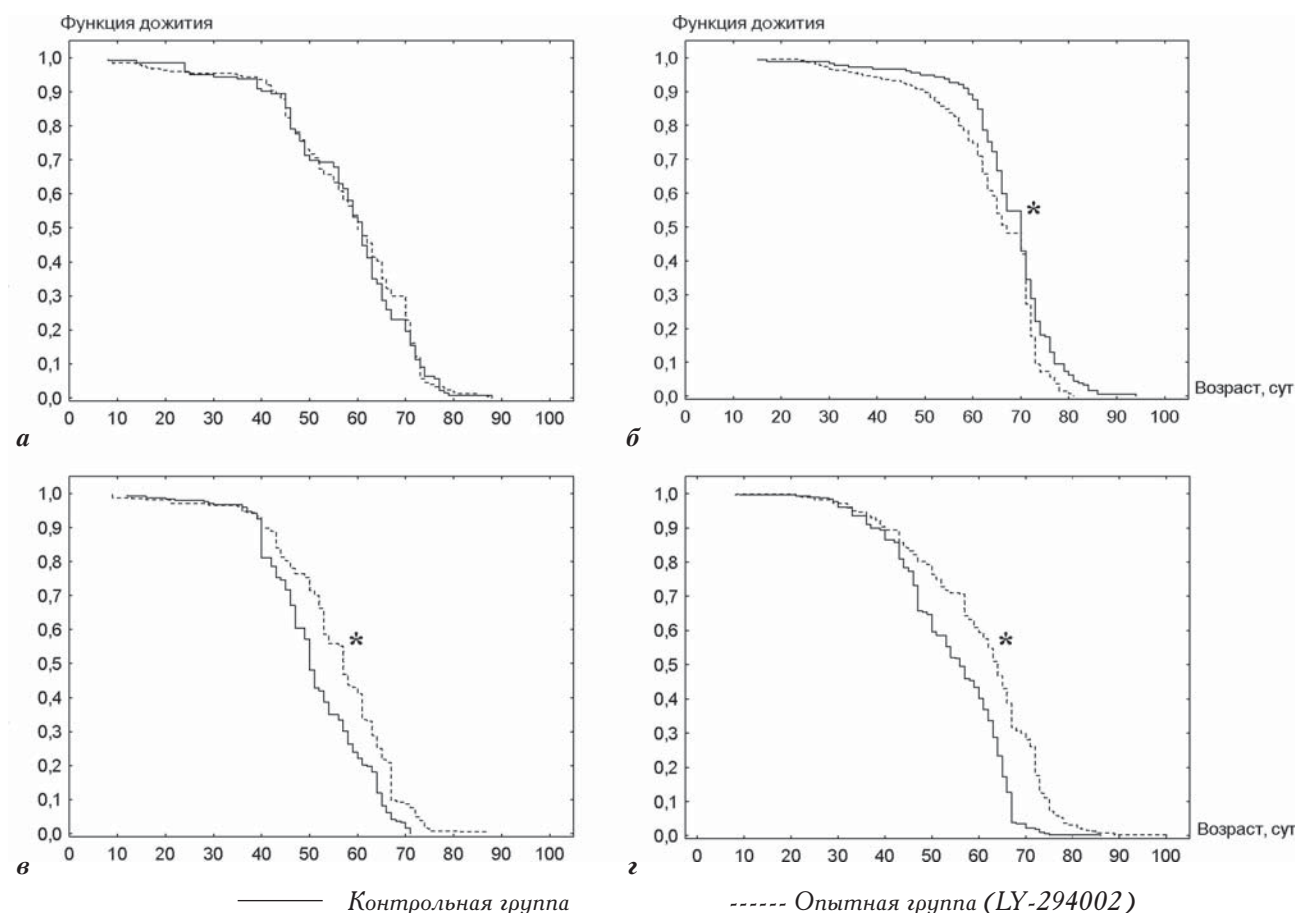


Рис. 1. Влияние обработки LY-294002 на стадиях предимагинального развития (а, б) и имаго (в, г) на самцов (а, в) и самок (б, г) *D. melanogaster*

* $p < 0,001$ (тест Колмогорова–Смирнова)

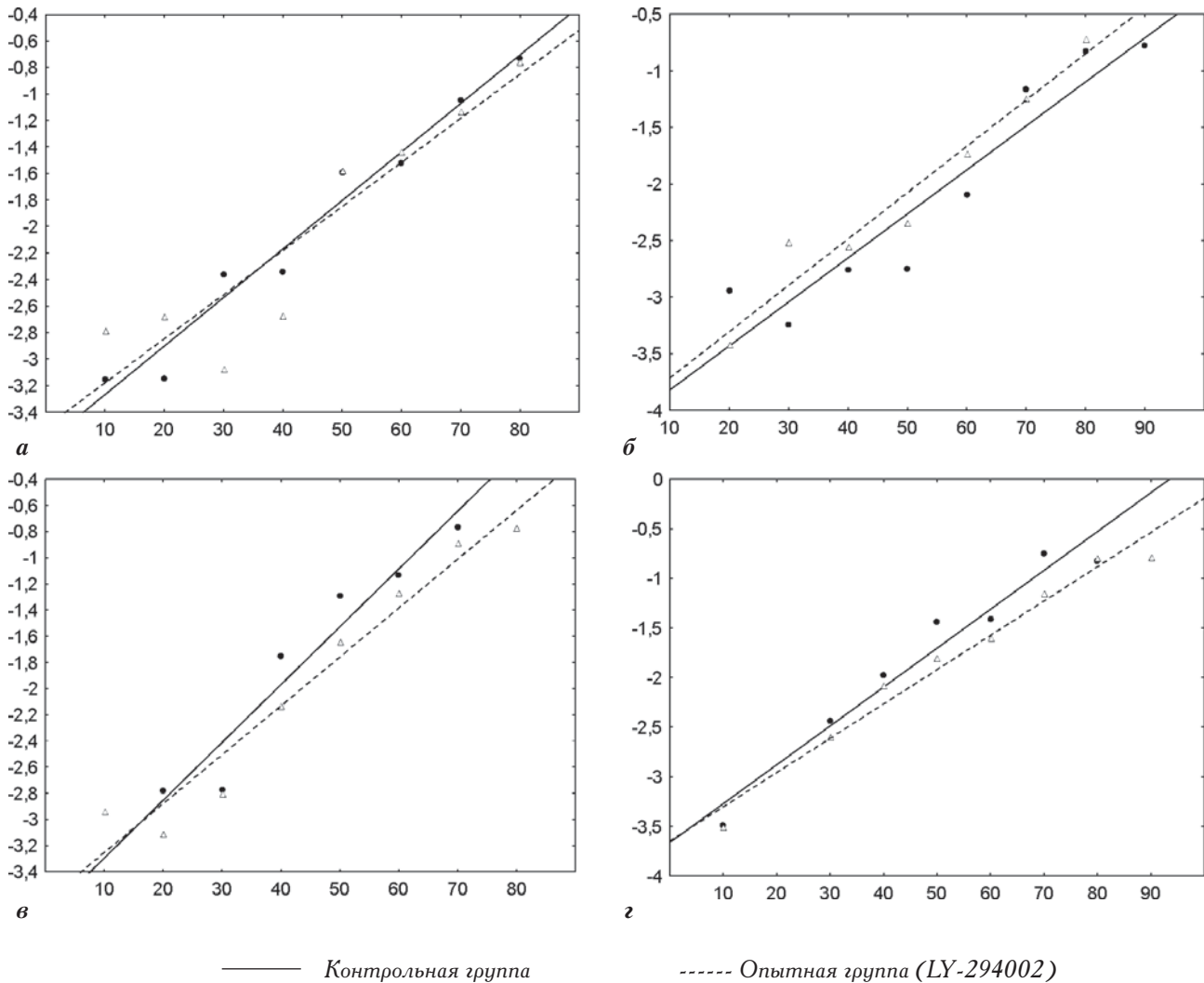


Рис. 2. *Натуральный логарифм интенсивности смертности после обработки LY-294002 на стадиях предимагинального развития (а, б) и имаго (в, г) самцов (а, в) и самок (в, г) D. melanogaster*

Обработку мух LY-294002 проводили в двух вариантах эксперимента: в первом воздействовали на предимагинальные стадии развития, добавляя 5 μM LY-294002 в питательную среду; во втором обрабатывали имаго. В этом случае поверхность питательной среды смазывали дрожжевой пастой, состоящей из суспензии гидролизированных дрожжей. Для получения гидролизата дрожжи подвергали кипячению на водяной бане в течение 30 мин. Для приготовления 100 мл пасты использовали 50 г сухих дрожжей на 60 мл воды. Насекомым экспериментальной группы в пасту добавляли 1 мл раствора LY-294002 в этаноле с исходной концентрацией действующего вещества 500 μM . Концентрация LY-294002 в дрожжевой пасте составляла 5 μM . Насекомым контрольной группы в дрожжевую пасту добавляли 1 мл этанола. Мух пересаживали на свежую питательную среду один раз в неделю.

Продолжительность жизни анализировали отдельно у самцов и самок. При статистической обработке результатов применяли непараметрические методы. Функции дожития оценивали с помощью процедуры Каплана–Мейера и представляли в виде кривых дожития. При сравнении функций дожития исполь-

зовали модифицированный критерий Колмогорова–Смирнова. Критерии Гехана–Бреслоу–Вилкоксона и Ментеля–Кокса применяли для оценки достоверности различий по медианной продолжительности жизни. Дополнительно оценивали максимальную продолжительность жизни, возраст гибели 90 % особей, параметры α и R_0 уравнения Гомпертца ($\mu(x) = R_0 e^{\alpha x}$), время удвоения интенсивности смертности ($MRDT = \ln 2 / \alpha$) и натуральный логарифм интенсивности смертности.

Результаты и обсуждение

В первом варианте эксперимента специфический ингибитор PI3K LY-294002 добавляли в питательную среду на предимагинальных стадиях развития дрозофил. В данном случае не отмечалось статистически значимых отличий по продолжительности жизни между обработанными и необработанными самцами (таблица, рис. 1, а). Продолжительность жизни обработанных самок умеренно снижается (см. таблицу, см. рис. 1, б).

Ни у самцов, ни у самок не обнаружено снижения параметра α уравнения Гомпертца (см. таблицу, рис. 2, а, б).

При добавлении LY-294002 в корм имаго самцов (см. таблицу, см. рис. 1, в) происходит увеличение средней (на 8,8 %), медианной (на 14 %) и максимальной (на 22,5 %) продолжительности жизни, а также времени гибели 90 % выборки (на 3 %). Отличия значений в опытной и контрольной группах были статистически значимы ($p < 0,001$). О замедлении скорости старения в результате воздействия свидетельствует также снижение параметра α уравнения Гомпертца (см. таблицу, см. рис. 2, в) и уменьшение времени удвоения интенсивности смертности (на 7,4 %).

Аналогичные данные получены для самок (см. таблицу, см. рис. 1, г), у которых произошло статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение средней (на 11,8 %), медианной (на 14,3 %) и максимальной (на 16,3 %) продолжительности жизни, а также времени гибели 90 % выборки (на 11,9 %). После воздействия LY-294002 у самок также выявлено снижение параметра α уравнения Гомпертца (см. таблицу, см. рис. 2, г) и замедление времени удвоения интенсивности смертности (на 18,8 %).

Развитие генетики старения [5, 16] привело к открытию многих генов, белковые продукты которых могут быть важными фармакологическими мишенями: *Sirt*, *JNK*, *FOXO*, *Sod*. Одна из таких мишеней — это *PI3K*. Путь передачи внутриклеточного сигнала *PI3K/Akt* приводит к образованию фосфолипидов вторичных мессенджеров и контрольных путей, вовлеченных в такие важные клеточные процессы, как миграция, пролиферация и апоптоз [27]. В дополнение *PI3K* участвует в развитии некоторых патологий, прежде всего воспаления и метастазирования [13, 31]. Мутации, ведущие к снижению активности *PI3K*, увеличивают продолжительность жизни у нематод и мышей [6, 7].

Выводы

Полученные нами результаты показывают, что воздействие специфического ингибитора фосфоинозитол-3-киназы (LY-294002) в очень низкой концентрации (5 μ M) приводит к увеличению продолжительности жизни дрозифилы. Эффект обнаружен только при обработке имаго дрозифил, но у особей обоего пола. Интересно отметить, что другой геронпротектор — мелатонин — также увеличивает продолжительность жизни

дрозифил при обработке имаго [10], но не личинок [4, 19]. В противоположность резвератролу, являющемуся неспецифическим ингибитором активности *PI3K* [15], LY-294002 специфически ингибирует *PI3K* с помощью хорошо известного механизма.

Таким образом, специфический ингибитор фосфоинозитол-3-киназы LY-294002 значительно увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни *D. melanogaster* при скормливании на стадии имаго. Эффект проявляется в равной мере как у самцов, так и у самок.

Литература

1. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геронпротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. P. 55–74.
2. Anisimov V. N. Premature ageing prevention: limitations and perspectives of pharmacological interventions // Curr. Drug Targets. 2006. Vol. 7. № 11. P. 1485–1503.
3. Anisimov V. N., Alimova I. N., Baturin D. A. et al. Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // Exp. Geront. 2003. Vol. 38. № 4. P. 449–461.
4. Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Oparina T. I. et al. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1997. Vol. 97. № 2. P. 81–91.
5. Antebi A. Genetics of aging in *Caenorhabditis elegans* // PLoS Genet. 2007. Vol. 3. № 9. P. 1565–1571.
6. Ayyadevara S., Alla R., Thaden J. J. et al. Remarkable longevity and stress resistance of nematode *PI3K*-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 1. P. 13–22.
7. Bartke A. Impact of reduced insulin-like growth factor-1/insulin signaling on aging in mammals: novel findings // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 3. P. 285–290.
8. Bass T. M., Weinkove D., Houthoofd K. et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // Mech. Aging Dev. 2007. Vol. 128. № 10. P. 546–552.
9. Baur J. A., Pearson K. J., Price N. L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // Nature. 2006. Vol. 444. № 7117. P. 337–342.
10. Bonilla E., Medina-Leendertz S., Diaz S. Extension of life span and stress resistance of *Drosophila melanogaster* by long-term supplementation with melatonin // Exp. Geront. 2002. Vol. 37. № 5. P. 629–638.
11. Cohen H. Y., Miller C., Bitterman K. J. et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase // Science. 2004. Vol. 305. № 5682. P. 390–392.
12. Evason K., Huang C., Yamben I. et al. Anticonvulsant medications extend worm life-span // Science. 2005. Vol. 307. № 5707. P. 258–262.
13. Fougerat A., Gayral S., Gourdy P. et al. Genetic and pharmacological targeting of phosphoinositide 3-kinase-gamma reduces atherosclerosis and favors plaque stability by modulating inflammatory processes // Circulation. 2008. Vol. 117. № 10. P. 1310–1317.
14. Friedman D. B., Johnson T. E. A mutation in the *age-1* gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility // Genetics. 1988. Vol. 118. № 1. P. 75–86.
15. Frojdo S., Cozzone D., Vidal H. et al. Resveratrol is a class IA phosphoinositide 3-kinase inhibitor // Biochem. J. 2007. Vol. 406. № 3. P. 511–518.

16. Geesaman B. J. Genetics of aging: implications for drug discovery and development // *Amer. J. clin. Nutr.* 2006. Vol. 83. № 2. P. 466S–469S.
17. Harman D. Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. P. 1–15.
18. Howitz K. T., Bitterman K. J., Cohen H. Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan // *Nature*. 2003. Vol. 425. № 6954. P. 191–196.
19. Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Mech. Aging Dev.* 1999. Vol. 106. № 3. P. 233–240.
20. Kaeberlein M., McDonagh T., Heltweg B. et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol // *J. biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 17. P. 17038–17045.
21. Kenyon C., Chang J., Gensch E. et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // *Nature*. 1993. Vol. 366. № 6454. P. 461–464.
22. Klass M., Hirsh D. Non-aging developmental variant of *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 1976. Vol. 260. № 5551. P. 523–525.
23. Oaknin-Bendahan S., Anis Y., Nir I. et al. Effects of long-term administration of melatonin and a putative antagonist on the aging rat // *Neuroreport*. 1995. Vol. 6. № 5. P. 785–788.
24. Petrascheck M., Ye X., Buck L. B. An antidepressant that extends lifespan in adult *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2007. Vol. 450. № 7169. P. 553–556.
25. Pierpaoli W., Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. № 2. P. 787–791.
26. Porta E. A., Joun N. S., Nitta R. T. Effects of the type of dietary fat at two levels of vitamin E in Wistar male rats during development and aging. I. Life span, serum biochemical parameters and pathological changes // *Mech. Aging Dev.* 1980. Vol. 13. № 1. P. 1–39.
27. Puri K. D. Therapeutic potential of phosphoinositide 3-kinase δ -selective small molecule inhibitors // *Curr. Enzyme Inhib.* 2006. Vol. 2. № 2. P. 147–161.
28. Valenzano D. R., Terzibasi E., Genade T. et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate // *Curr. Biol.* 2006. Vol. 16. № 3. P. 296–300.
29. Viswanathan M., Kim S. K., Berdichevsky A. et al. A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span // *Dev. Cell*. 2005. Vol. 9. № 5. P. 605–615.
30. Vlahos C. J., Matter W. F., Hui K. Y. et al. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002) // *J. biol. Chem.* 1994. Vol. 269. № 7. P. 5241–5248.
31. Ye M., Hu D., Tu L. et al. Involvement of PI3K/Akt signaling pathway in hepatocyte growth factor-induced migration of uveal melanoma cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. Vol. 49. № 2. P. 497–504.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 602–606

A. A. Moskalev, M. V. Shaposhnikov

LONGEVITY EXTENSION BY SPECIFIC INHIBITION OF PI3K IN DROSOPHILA MELANOGASTER

Institute of Biology of Komi Science Center, Ural Division of RAS, 28 Kommunisticheskaja ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Mutational decreasing of phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) cascade genes function leads to a life span increase in a lot of model organisms. However the geroprotector effect of pharmacological inhibition of *PI3K* has not yet been studied. In this connection, we analyzed life span of *D. melanogaster* wild type laboratory strain *Canton-S* after treatment by LY-294002 (5 μ M), that is a specific inhibitor of *PI3K* at preimaginal stages of development and imago. It is shown that imago feeding by LY-294002 results in lifespan increase. The median lifespan increases by 14 % in males and by 14.3 % in females, the maximal — by 22.5 % in males, and by 16.3 % in females. The obtained results demonstrate that specific inhibition of *PI3K* has a geroprotector effect on *D. melanogaster* imago.

Key words: life span, geroprotectors, phosphoinositide 3-kinase, LY-294002, *D. melanogaster*

А. Г. Захарчук, А. М. Подлесов

О НЕКОТОРЫХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ И ПРАКТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМАХ СТАНДАРТИЗАЦИИ В ГЕРИАТРИИ

Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148;
e-mail: a.g.zaharchuk@gmail.com

В обзоре отражены методологические проблемы разработки медико-экономических стандартов, необходимых для повышения эффективности и качества работы гериатрических отделений. К основным методологическим проблемам относят полиморбидность гериатрических пациентов и снижение способности к самообслуживанию, требующие долговременной медико-социальной реабилитации. Стандарт в гериатрии — это средний минимум тех медицинских и медико-социальных услуг, которые должны быть предоставлены «среднему» пациенту для сохранения или повышения его способности к самообслуживанию. Такие стандарты для гериатрических отделений до настоящего времени не разработаны. Рассматриваются особенности гериатрических пациентов, на основании которых формируются стандарты оказания медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста. Медико-экономический стандарт является основой для формирования протокола ведения гериатрических больных с конкретными нозологическими формами.

Ключевые слова: гериатрия, медико-экономический стандарт, методология, стандартизация

Необходимым условием организации единого информационного пространства с целью повышения качества оказания медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста является стандартизация и унификация информационных геронтологических технологий [21, 32–34]. К объектам стандартизации относят информационные технологии, систему классификации и кодирования информации [21–25]. За период 2000–2007 гг. были разработаны стандарты и протоколы ведения больных с разными нозологиями [9, 16, 24–28, 36]. Большое внимание вопросам стандартизации уделяется в Национальном проекте «Здоровье», согласно которому стандарты являются основой оплаты высоких технологий и табеля оснащения медицинских организаций и лицензирования медицинской деятельности [4, 5].

В настоящее время у врачей-гериатров отраслевых стандартов нет. Задача разработки таких стандартов стоит на повестке дня. Существуют разные определения стандартизации. Так, международ-

ная организация по стандартизации определяет ее как «установление и применение правил с целью упорядочения деятельности в определенной области на пользу и при участии всех заинтересованных сторон» [27]. Минздравсоцразвития России определяет стандартизацию в здравоохранении как «деятельность, направленную на достижение оптимальной степени упорядочения в здравоохранении путем разработки и установления требований, норм, правил, характеристик условий, технологий, работ, услуг, применяемых в здравоохранении» [32]. Согласно мнению одного из ведущих специалистов по стандартизации В. Н. Кораблева, «клинико-экономический стандарт — это нормативный правовой акт; это минимальный социальный норматив, гарантирующий населению четко регламентированный объем бесплатной медицинской помощи соответствующего уровня; это медицинская технология; это финансовый норматив за единицу медицинской услуги; это инструмент контроля качества медицинской помощи и механизм привлечения инвестиций в здравоохранение» [15]. Таким образом, медико-экономический стандарт — это минимальный и в то же время достаточный перечень услуг, предоставляемых пациенту. Стандарт имеет и юридическое значение: в случае возникновения претензий стандарт помогает отстаивать права медицинских работников (в случае безукоризненного выполнения стандарта медицинскими работниками).

Стандарты относят к нормативным документам. Согласно международной системе стандартизации, выделяют следующие категории нормативных документов: международные, региональные (например, в СНГ, ЕС), внутрисубъектные (ГОСТы), отраслевые (ОСТы), административно-территориальные, нормативные акты ассоциаций, профессиональных и научных сообществ и объединений, медицинских учреждений.

В «Докладе о результатах и основных направлениях деятельности Минздравсоцразвития на 2006 г. и на период до 2008 г.» повсеместное внедрение стандартов призвано повысить структурную эффективность здравоохранения, то есть связать воедино разные этапы оказания медицинской помощи с целью оптимального достижения конечных результатов [5]. Таким образом, медико-экономические стандарты являются обоснованием применения медицинских технологий разного уровня в лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих амбулаторную, стационарную и высокотехнологичную медицинскую помощь [23].

«Ячейками», «кирпичиками», из которых состоят стандарты, являются разные медицинские услуги. Различают простые, сложные и комплексные медицинские услуги. Согласно ОСТ «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении», медицинская услуга — это мероприятие или комплекс мероприятий, направленных на профилактику заболеваний, их диагностику и лечение, имеющих самостоятельное законченное значение и определенную стоимость. Простая медицинская услуга — неделимая услуга, выполняемая по формуле: пациент + специалист = 1 элемент профилактики, диагностики или лечения. Сложная медицинская услуга — набор простых медицинских услуг, которые требуют для своей реализации определенного состава персонала, комплексного технического оснащения, специальных помещений и другое, отвечающих формуле: пациент + комплекс простых медицинских услуг = 1 элемент профилактики, диагностики или лечения. Комплексная медицинская услуга — набор сложных и (или) простых медицинских услуг, заканчивающихся либо проведением профилактики, либо установлением диагноза, либо проведением определенного этапа лечения по формуле: пациент + простые + сложные услуги = проведение профилактики, установление диагноза или окончание проведения определенного этапа ле-

чения [31]. В настоящее время в России насчитывается около 5000 услуг медицинского характера, часть из которых востребована гериатрическими пациентами.

Виды медицинских услуг, их характеристики и особенности предоставления в гериатрии представлены в табл. 1.

Каждая услуга имеет временные и количественные характеристики. Эти характеристики используют для сопоставления затрат на оказание медицинских услуг. К первым относится условная единица трудозатрат (1 УЕТ), равная 10 минутам работы врача или медицинской сестры. К количественным характеристикам относят среднее количество раз, которое услуга должна быть оказана за период нахождения больного в стационаре, и частоту сродства — обязательность выполнения услуги (исчисляется от 0 до 1 или в %). Последняя величина не может превышать 1 или 100 % (1 приравнена к 100 %).

Более крупными структурными составляющими единицами стандартов являются блоки услуг, которые включают: 1) модель пациента, которая зависит от профиля учреждения; 2) клинико-статистическую группу — совокупность диагнозов с кодами МКБ (количество которых не лимитировано), при которых пациентам применяют единые технологии; 3) блоки конкретных услуг (диагностические, лабораторные, консультативные и др.); 4) вспомогательные услуги среднего и младшего медицинского персонала, которые выполняют врачебные назначения и осуществляют уход; 5) немедикаментозное лечение (физиотерапия, лечебная физкультура и т. п.); 6) лекарственная терапия.

Сложившаяся система учреждений гериатрической службы в России имеет многоуровневый характер и включает гериатрические кабинеты поликлиник, гериатрические отделения многопрофильных больниц, гериатрические больницы и многопрофильные центры. Помощь лицам пожилого и

Таблица 1

Виды медицинских услуг по функциональному назначению

Функциональное назначение услуги	Характеристика (содержание) услуги
Лечебно-диагностическая	Установление диагноза, лечение заболевания
Профилактическая	Диспансеризация, вакцинация, физкультурно-оздоровительные мероприятия, санитарно-просветительная деятельность
Восстановительно-реабилитационная	Медико-социальная реабилитация, направленная на повышение способности к самообслуживанию
Транспортная	Перевозка больных в гериатрические учреждения, оказание неотложной медицинской помощи в процессе транспортирования

старческого возраста оказывают многочисленные комплексные центры социального обслуживания населения.

В гериатрических учреждениях оказывают помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, в условиях стационара, в процессе транспортировки, в санаторно-курортных условиях. Большинство услуг оказывается в поликлиниках и стационарах. В связи с этим, при разработке стандартов важно учитывать потребность гериатрических подразделений в консультативной помощи невропатолога, офтальмолога, эндокринолога, сурдолога, хирурга. Для полноценного проведения реабилитационных мер и предупреждения снижения способности к самообслуживанию необходимо тесное взаимодействие гериатров с психологами, логопедами, урологами, гинекологами, подиатрами, специалистами по реабилитации и социальной работе.

Для единообразия и сохранения преемственности всем учреждениям гериатрической службы необходимо пользоваться единой системой стандартов. Клинико-экономические стандарты в гериатрии имеют свои особенности. Это связано с медико-социальным статусом лиц пожилого и старческого возраста: полиморбидностью при какой-либо одной ведущей патологии, необходимостью

охвата гериатрических пациентов мультидисциплинарной бригадой для решения вопросов не только лечебно-диагностического характера, но и долгосрочной медико-социальной реабилитации, экспертизы и оформления документов в социальные стационарные учреждения [17, 19, 20, 22, 29, 40]. Таким образом, медико-экономический стандарт в гериатрии — это средний минимум тех услуг, которые нужно оказать пациенту с возрастассоциированной патологией для того, чтобы сохранить или повысить способность к самообслуживанию. Основные группы заболеваний, ассоциированных с возрастом (по данным СПб ГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр»), представлены в *табл. 2*.

Гериатрия имеет и свой, присущий только ей понятийный аппарат, который должен быть отражен в стандартах и протоколах: паспортный и биологический возраст, физиологическое (успешное), замедленное и патологическое (ускоренное) старение, витаукт и др. [1, 39].

К проблемам стандартизации в гериатрии относятся большой «разрыв» между федеральными стандартами и реальными возможностями учреждений гериатрической службы. Как правило, с целью сокращения этого разрыва и выработки опти-

Таблица 2

Основные группы возрастассоциированных заболеваний, встречающихся у пациентов гериатрических отделений

Класс заболеваний (по МКБ-10)	Наиболее часто встречаемые нозологические формы	% больных*
I00–I99 Болезни системы кровообращения	Гипертоническая болезнь и ее осложнения	86,08
	Цереброваскулярная болезнь	19,3
	Хроническая сердечная недостаточность	26,2
	Стабильная стенокардия	26,4
	Постоянная форма фибрилляции предсердий	7,4
M00–M99 Болезни костно-мышечной системы	Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, сенильный остеопороз и его осложнения	34,73
	Остеоартрозы	23,8
N00–N99 Заболевания мочеполовой системы	Инфекции мочевых путей (хронический пиелонефрит, цистит)	9,3
	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1,3
E00–E90 Болезни эндокринной системы	Сахарный диабет и его осложнения	22,9
	Ожирение	2,03
	Заболевания щитовидной железы	0,43
K00–K93 Заболевания органов пищеварения	Хронический гастрит, хронический калькулезный холецистит, хронический панкреатит, синдром раздраженного кишечника с запорами	6,4
J00–J99 Болезни органов дыхания	Хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, пневмонии, бронхиальная астма	9,4
J00–J06, J20–J22 Острые респираторные инфекции	Острые респираторные инфекции	2,5

* Вследствие полиморбидности сумма больше 100 %

мальных, выполнимых стандартов их один раз в два года пересматривают. В настоящее время в Санкт-Петербурге работает около 30 экспертных групп специалистов по созданию стандартов в разных областях медицины, работающих при методологической поддержке медицинского информационно-аналитического центра Санкт-Петербурга. Таким образом, процесс разработки и внедрения стандартов носит перманентный характер. Создание стандартов в системе здравоохранения хотя и имеет «федеративный» характер, но на практике реализуется путем взаимодействия «вертикальных» и «горизонтальных» экспертных групп, результатом чего является согласование проектов стандартов.

Известно, что стоимость стандарта зависит от бюджета: чем выше бюджет, тем дороже стандарт и выше заработная плата. Неуклонный рост стоимости медицинских услуг на фоне старения населения при дефиците финансирования системы здравоохранения стимулирует поиск новых современных геронтологических технологий, позволяющих при сохранении клинической результативности значительно снизить стоимость лечебно-диагностического процесса и повысить его доступность для пациентов [7, 10, 12]. Под процессом в стационарном отделении понимают лечение больного с конкретной нозологической формой, а в параклиническом отделении — выполнение конкретной лечебной или диагностической задачи [31]. Клинико-экономический стандарт позволяет своевременно информировать органы управления здравоохранения о необходимости коррекции финансирования учреждений здравоохранения в соответствии с изменениями экономической ситуации в том или ином регионе России, позволяет обосновывать изменение штатного расписания.

Стандарт должен быть подкреплен материально: под него должен быть заложен определенный запас оборудования, лекарственных и расходных средств. Материальное обеспечение стандарта — важнейшая задача администрации лечебного учреждения.

Современные подходы к лечению возрастассоциированных заболеваний направлены не только на устранение симптомов, но на их профилактику и уменьшение частоты перехода бессимптомной патологии в клинически выраженную [2, 8]. Современное медикаментозное лечение возрастассоциированных заболеваний в большинстве случаев позволяет полностью или частично устранить их симптомы и повысить способность к самообслуживанию больных, что проявляется увеличением числа положительных исходов и удовлетворенности пациентов проводимым лечением и уходом, сокращением продолжительности и стоимости лечения, снижением числа осложнений (то есть «максимально возможное соответствие клинических исходов ожиданиям врача и пациента при минимальном риске отрицательных последствий лечения и диагностики») [3].

Важным блоком любого стандарта является лекарственное лечение.

Решения по включению того или иного лекарственного средства (или сочетаний лекарственных средств) в блок медикаментозной терапии принимались с учетом его клинико-экономической эффективности по разным источникам [6, 11, 13, 14, 30, 33, 37]. Помимо представителей классической фармакологии, продлевающих жизнь пациентам (табл. 3), в лечении гериатрических пациентов применяют особую группу препаратов — геропротекто-

Таблица 3

Группы препаратов, уменьшающих смертность пациентов при некоторых заболеваниях и синдромах, ассоциированных с возрастом

Синдром	Группа препаратов
Стабильная стенокардия [13, 14, 41]	Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) Статины β-адреноблокаторы иАПФ
Хроническая сердечная недостаточность [13, 14, 35, 42]	β-адреноблокаторы иАПФ Антагонисты альдостерона Антагонисты рецепторов ангиотензина Статины
Фибрилляция предсердий [8, 13, 14, 43]	Непрямые антикоагулянты (варфарин)
Перенесенный инфаркт миокарда [13, 14, 44]	β-адреноблокаторы иАПФ

ры, замедляющие процессы старения разных органов и систем и повышающих витаукт [2, 38, 39].

В табл. 4 представлен ряд препаратов-геропротекторов, благотворное действие которых доказано в отечественных и зарубежных исследованиях, которые могут быть использованы в лечении пациентов с разными нозологическими формами. Геропротекторы замедляют развитие возрастасоциированных заболеваний, уменьшают частоту развития опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний, повышают качество жизни [1, 39].

Большую группу геропротекторов составляют пептидные препараты. Их применение обосновано пептидной теорией В. Х. Хавинсона [39]. Из нейротропных препаратов нашли применение тирам (антабус), который повышает уровень серотонина, ингибитор МАО депренил, который разрушает катехоламины и уменьшает риск развития рака молочной железы, дифенин. Длительное время применялся геронтологами Румынии геровитал, который, по данным некоторых исследований, увеличивает продолжительность жизни на 10 % за счет снижения концентрации МАО [1].

Обучение самоуходу и обучение близких уходу за больным является одним из компонентов профилактики ускоренного (патологического) старения. Важность этого положения определяется и тем, что максимально долгое проживание человека в домашних условиях является основой концепции стационарзамещающих технологий, разработанной ВОЗ [20]. Для тяжелых пациентов — «узников койки» — нами была разработана комплексная услуга по уходу за больными, включающая перечень мер медицинского и медико-социального характера.

Итогом разработки стандарта является моделирование стоимости лечения и ухода за больным пожилого и старческого возраста. Учитываются как медицинские затраты (прямые — стоимость клинических, лабораторных и инструментальных исследований, лекарственных средств, работы медицинского персонала и койко-дня; непрямые — оплата администрации и вспомогательного персонала, санитарного транспорта, питания и сервисных услуг), так и немедицинские (затраты на оплату нетрудоспособности, потери рабочего времени ухаживающих, социальных служб, немедицинского транспорта).

Планируется разработка с последующим внедрением стандартов ведения пациентов пожилого и старческого возраста с основными возрастасоциированными заболеваниями, стандартов медицинских вмешательств, стандартов результата работы гериатрического отделения и ресурсного обеспечения в практику гериатрических отделений. Для подготовки стандартов мы используем электронную программу «Expert MES», разработанную в СПб ГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» [18]. После опробования стандартов в условиях гериатрических отделений СПб ГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр» и последующей доработки возможно их утверждение.

Таким образом, клинко-экономический стандарт позволяет планировать работу гериатрической службы (то есть организует и повышает эффективность работы администрации — главного врача, главной медицинской сестры, заведующего отделением, старшей медицинской сестры), что приведет к экономии времени, сил и средств гериатрических

Таблица 4

Геропротекторы, рекомендованные в гериатрической практике

Группа препаратов	Представители
Поливитаминовые комплексы	Декамевит, квадевит, рикавит
Нейротропные	Геровитал Н-3 (прокаин), новокаин в комбинации с квадевитом, дифенин, депренил
Пептидные препараты	Тималин, тимоген, эпиталамин, спленин, вилон, дельтаран
Метаболического действия	АТФ-ЛЮНГ, ионы калия, магния, аминокислоты, рибоксин, янтарнокислый натрий
Антиоксиданты	Дибунол, витамин E, витамин C, β-каротин, селен, карнозин, коэнзим Q, ресвератрол, янтарная кислота
Иммуномодуляторы	Левамизол, тималин, тимоген, вилон
Миметики ограничения энергетической ценности питания	2-диоксиглюкоза, метформин, диабенол
Энтеросорбенты	Карболен, полифепан, аквален
Гормоны	Мелатонин (мелаксен)

служб. Он позволяет оптимизировать расходование средств для оказания медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста.

Использование информационно-технологических стандартов позволит обеспечить взаимодействие между разными учреждениями гериатрического профиля, их самоорганизацию и кооперацию.

Клинико-экономические стандарты являются основой для разработки протоколов ведения больных — подробных инструкций, отвечающих на вопросы: когда, зачем и почему надо лечить пожилого пациента.

Проведение стандартизации в гериатрии позволит усовершенствовать лечебно-диагностический процесс и более эффективно управлять качеством медицинской и медико-социальной помощи.

Стандартизация является основой обеспечения безопасности лечения и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста (например, позволяет исключить весьма распространенную в лечении гериатрических пациентов полипрагмазию и разные ятрогении).

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб, 2003.
2. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтолог. Вып. 4. 2000. С. 55–74.
3. Вардосанидзе С. Л., Шикина И. Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи — основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2006. № 12. С. 3–7.
4. Воробьев П. А. Национальный проект «Здоровье» и стандартизация медицинских технологий // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2006. № 12. С. 53–57.
5. Воробьев П. А., Бальчевский В. В., Юрьев А. С., Авксентьева М. В. Программа работ по развитию системы стандартизации в здравоохранении на 2003–2007 годы // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2003. № 7. С. 32–46.
6. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М.: Гэотар-Мед, 2004.
7. Гройсман В. А. Современные технологии управления лечебно-профилактическим учреждением. Тольятти, 2000.
8. Калашников В. Ю., Середа Е. Г., Глезер М. Г., Сыркин А. Л. Клинико-экономический анализ лечения пациентов старше 65 лет с рецидивирующим течением фибрилляции предсердий // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2007. № 2. С. 47–54.
9. Клинико-экономические исследования. Общие положения. (ОСТ 91500.14.0001-2002. Утвержден Приказом МЗ РФ № 163 от 27.08.2002) // Врач. газета. 2003. № 43.
10. Клинико-экономический анализ / Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004.
11. Клинические рекомендации. Кардиология / Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. М., 2007.
12. Кадыров Ф. Н. Экономическая служба лечебно-профилактических учреждений. М., 2000.
13. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
14. Клинические рекомендации. Кардиология / Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
15. Кораблев В. Н. Развитие системы управления качеством медицинской помощи в здравоохранении Хабаровского края // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2006. № 12. С. 68–72.
16. Козлов Ю. С., Хохлов Р. А., Фурменко Г. И., Берколайко Л. В. Применение ОСТ «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» в работе многопрофильной больницы // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2003. № 4. С. 10–12.
17. Крутько В. Н., Смирнова Т. М. Анализ тенденций смертности и продолжительности жизни населения России в конце XXI века. М.: УРСС, 2002.
18. Лукьянцева О. В., Воробьев П. А. Методология разработки стандартов медицинской помощи // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2006. № 1. С. 32–39.
19. Медведев Н. В. Функциональная недостаточность и качество жизни лиц пожилого и старческого возраста с полиморбидностью: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004.
20. Методические рекомендации по организации деятельности государственных учреждений гериатрической службы. СПб., 2007.
21. Общественное здоровье и здравоохранение / Под ред. В. А. Миняева, Н. И. Вишнякова. М., 2003.
22. Один В. И., Беликова Т. В., Пушкова Э. С., Бар Н. А. Сахарный диабет у пожилых: геропротективные и противодиабетические свойства препарата дельта-сон индусирующего пептида // Успехи геронтолог. 2004. Вып. 15. С. 101–114.
23. Основы стандартизации в здравоохранении в условиях обязательного медицинского страхования / Под ред. В. З. Кучеренко, А. И. Вялкова, П. А. Воробьева. М., 2000.
24. ОСТ 91500.16.0002-2003 «Информационные системы в здравоохранении. Общие требования» (приняты в декабре 2002 г.).
25. ОСТ 91500.16.0002-2003 «Информационные системы в здравоохранении. Общие требования к форматам обмена данными» (приняты в декабре 2002 г.).
26. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» ОСТ 91500.11.0003-2002 (введен в действие приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.05.2002 г. № 164 «О введении в действие отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность»».
27. ОСТ ТО «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении». Утверждены приказом МЗ РФ от 22.01.2001 № 12.
28. ОСТ ТПМУ 91500.01.0004-2000 «Технологии выполнения простых медицинских услуг. Общие требования».
29. Преображенский Д. В., Батыралиев Т. А., Шарошина И. А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста. М., 2005.
30. Преображенский Д. В., Патарая С. А., Батыралиев Т. А., Першуков И. В. Клиническое значение гипер- и гипохолестеринемии у пожилых и безопасность статинов // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2007. № 2. С. 13–21.
31. Приказ Минздрава РФ от 22.01.01 № 12 «О введении в действие отраслевого стандарта «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении».
32. Приказ Минздрава России и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 19.01.1998 № 12/2 «Об организации работ по стандартизации в здравоохранении».
33. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.09.2005 № 601 «Об утверждении перечня лекарственных средств».
34. Приказ Минздравсоцразвития России от 22 ноября 2004 г. № 237.

35. *Российские Национальные Рекомендации* ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). М., 2007.

36. *Программа работ по созданию и развитию системы стандартизации в здравоохранении* (утверждена Минздравом России совместно с Фондом обязательного медицинского страхования и Госстандартом России 19.01.1998).

37. *Справочник лекарственных средств* Формулярного комитета / Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2006 (<http://www.rspor.ru>).

38. Фихман О. З., Трофимова С. В. Современная тактика лечения возрастной макулодистрофии // *Успехи геронтол.* 2004. Вып. 15. С. 115–118.

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

40. Ярошенко Е. Ю. Соматические и социально-психологические особенности лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004.

41. *2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002

Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:2264–2274, doi:10.1016/j.jacc.2007.08.002 (Published online 12 November 2007).

42. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).

43. *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.

44. *ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non—ST-Elevation Myocardial Infarction*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. № 1.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 607–613

A. G. Zakharchuk, A. M. Podlesov

TO METHODOLOGICAL AND PRACTICAL PROBLEMS IN STANDARDIZATION IN GERIATRICS

City Geriatric Centre, 148 nab. Fontanki, St. Petersburg 190103, Russia; e-mail: a.g.zaharchuk@gmail.com

The review covers methodological problems in developing the medical economic standards aimed at higher effectiveness and quality of work of geriatric departments. The main methodological problems are polymorbidity of geriatric patients and decreasing functional ability requiring a long-term medical and social rehabilitation. The standard in geriatrics is understood as an average minimum of medical and social services to be provided to a patient for the purpose to keep on or improve his functional ability. These standards appointed for geriatric departments have not been developed till now. This article emphasizes particular qualities of geriatric patients on which grounds the standards for medical and social assistance to be provided for the elderly and senile patients are formed. The medical economic standard is the base documents while forming the protocols of treatment geriatric patients with concrete nosological forms.

Key words: *geriatrics, medical economic standard, methodology, standardization*

L. Zikic¹, S. Jankelic¹, D. Milosevic², N. Despotovic², P. Erceg², M. Davidovic²**CROSS-SECTIONAL STUDY ON HEALTH AND SOCIAL STATUS OF THE OLDEST OLD PATIENTS AT HOME CARE IN BELGRADE**¹ Institute of Gerontology, Home Treatment and Care, Belgrade, Serbia; ² KBC Zvezdara, Center for geriatrics, Belgrade, Serbia; e-mail: davidovi@eunet.yu

In the period of the last 50 years important changes in the age structure of the population in Serbia occurred. There was a very pronounced tendency of the total demographic aging of the population. The main aim of the Study is evaluation of basic health, functional and social status of the elderly patients (N=645) admitted in Institute of Gerontology, Home Treatment and Care (IGHTC) Belgrade in 2001. Particular attention has been paid to the health and social status of the «oldest old» (90+ age) patients in comparing to the group of the «young old» (60–74 age). The purpose is to explore specific health and social need of the oldest old patients, which determine requirements for home care and could present risk factors for their institutionalization. Results can help in health promotion and preventive health care of the oldest old. The results show significantly smaller degree of utilization of health care services in the population of age 90+. We may raise the question of reason for this: the discrimination of the «oldest old» patients in the health security system, unavailability because of functional dependence and non-adjusted system of health care to the oldest patients. This fact confirms the importance of home care services. Home care services, not only contribute to the maintaining quality of life in the old age, but delay and/or

prevent institutionalization of patients who are under greatest risk of this. This is for sure one step towards the rationalization of health care costs.

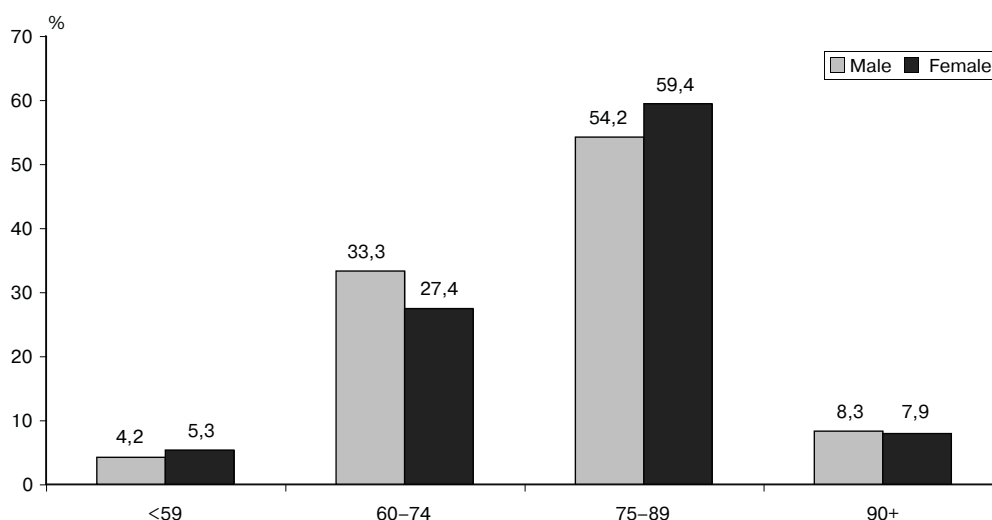
Key words: elderly, aging, oldest, home care, social status

Introduction

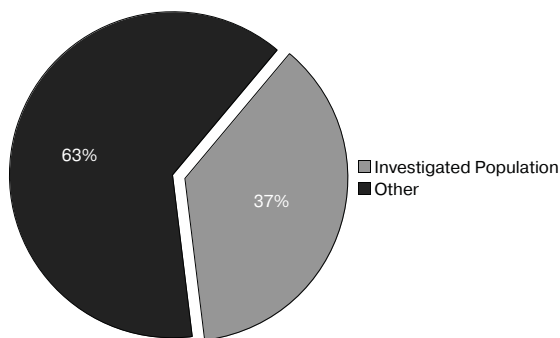
In the period of the last 50 years important changes in the age structure of the population in Serbia occurred. There was a very pronounced tendency of the total demographic aging of the population.

Serbs in Serbia are dying out and getting older. With the lowest youth sector — just 19.7 per cent — in the world, Serbs are the tenth most aged population globally.

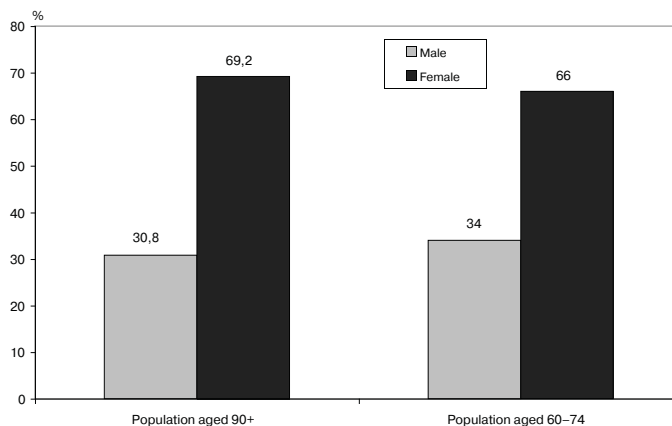
Serbia, with 18.1 % of elderly has one of the largest populations of elderly, specifically it is considered to be among the 25 countries with the largest population of elderly (the number 1 country considering these value is Italy, with 18.3 %).



Graph. 1. Total population N=645. Patients admitted at home care of Institute in 2001. Relative distribution of the questioned according to age and sex



Graph 2. Total population of patients (N=645) admitted in Institute from 01/01 to 12/31/2001: Total Investigated Population N=245 and Other



Graph 3. Investigated Population according to the age and sex

Life expectancy at birth is 73.5 years, 70.57 for males and 76.67 for females. Mean age is 36.8 years, thus putting us in the group of old nations.

By mentioning the fact that we have 1,420,000 pensioners, 1,461,000 income recipients, 850,000 unemployed and only 2,242,000 employed persons, it is not hard to see how older people live — the most of them in poverty [4–6].

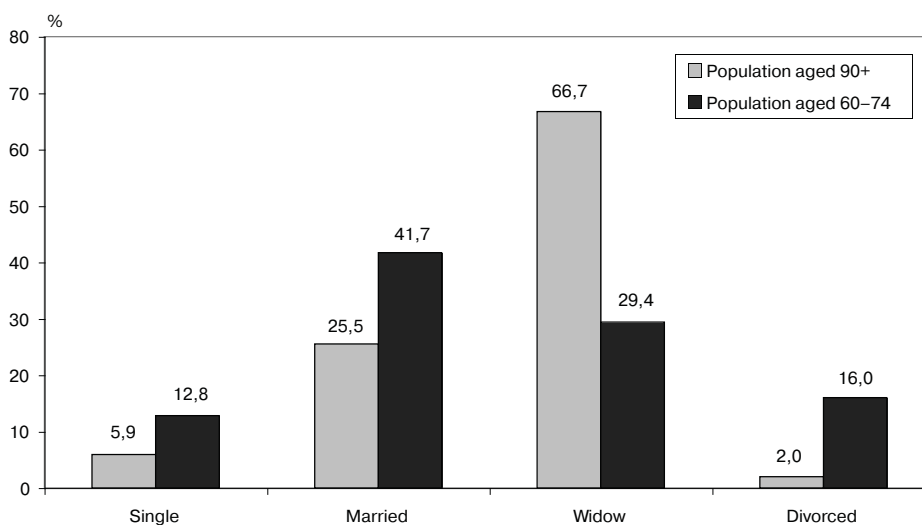
Patients and methods

The main aim of the Study is evaluation of basic health, functional and social status of the elderly patients (N=645) admitted in Institute of Gerontology, Home Treatment and Care (IGHTC) Belgrade in 2001. Particular attention has been paid to health and social status of the «oldest old» (90+ age) patients in comparing to the group of the «young old» (60–74 age). The purpose is to explore specific health and social need of the oldest old patients, which determinate requirements for home care and could

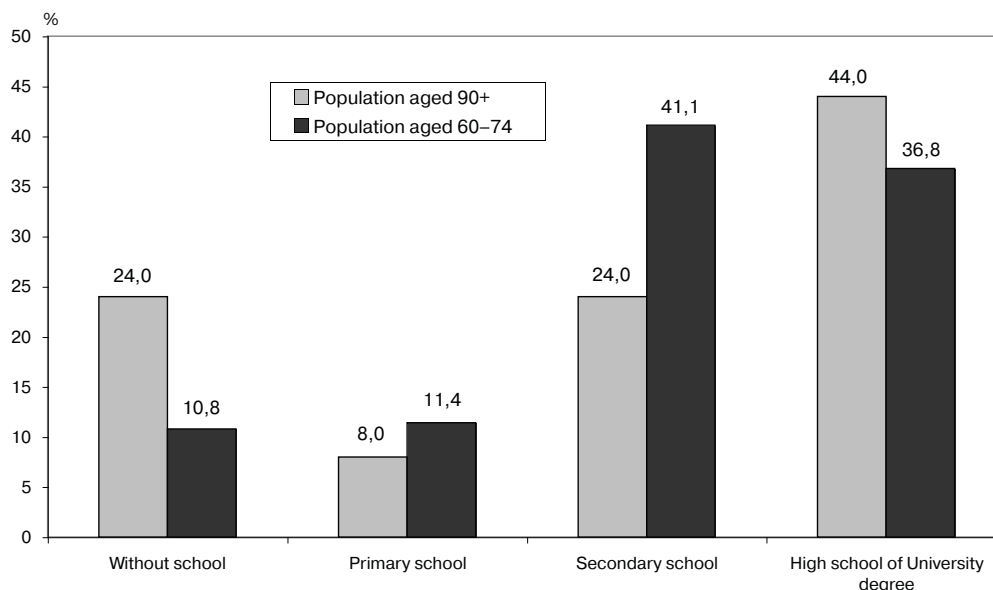
present risk factors for their institutionalization. Results can help in health promotion and preventive health care of the oldest old.

The data presented in the paper has been collected by a questionnaire administered to Institute’s patients’ age 60 and more at their admission. The questionnaire is a modified version of the constructed by WHO and applied in the Study «Elderly in Eleven Countries». It contents evaluation of health status, functional capacity and social conditions of all patients admitted on home treatment and care in 2001. Detailed analysis of investigated parameters has been done by methods of medical statistic [1, 3, 11].

In the course of 2001, 645 patients were admitted at home treatment and care in the Institute (graph. 1). The research included 240 people, which represented total investigated population (graph. 2). Within the study population two population groups were singled out concerning patients’ age: **study population (SP)** of the «oldest old», patients aged 90+ (N=52), and a **control group (CG)** of «young old», patients aged 60–74 (N=188).



Graph 4. Marital status



Graph 5. Investigated populations according to education

Results

Socio-demographic features of the investigated population

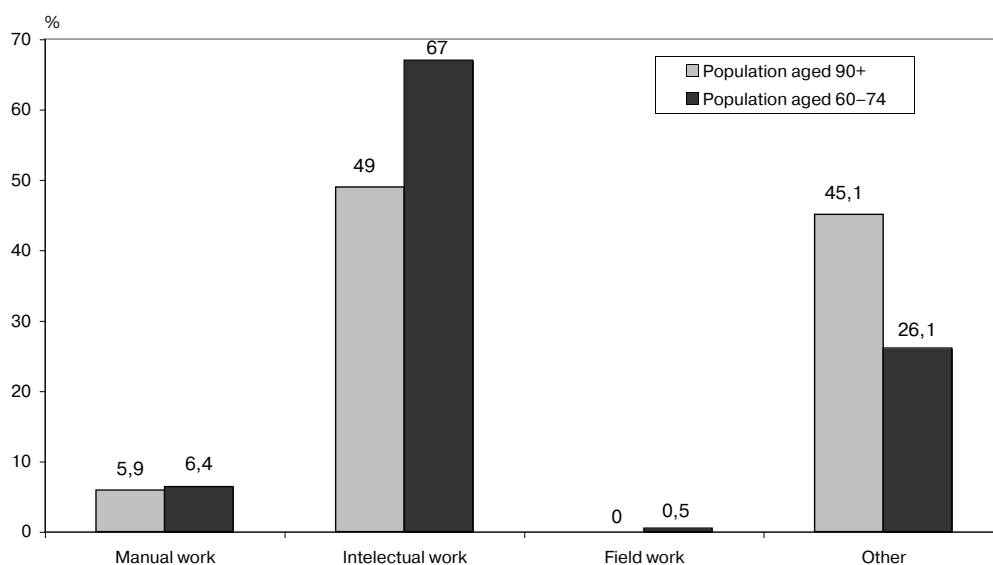
The analyses of basic **socio-demographic data** of the investigated groups show that there are no statistical differences in the sex structure between study population and control group. In both groups women were represented by larger percentage (SP — 69.2%, CG — 66.0%), which was expected because of the longer life expectancy of women (graph. 3).

There is statistically significant difference in marital status between the investigated; i.e. significant larger percentage of widowers in the group of «oldest

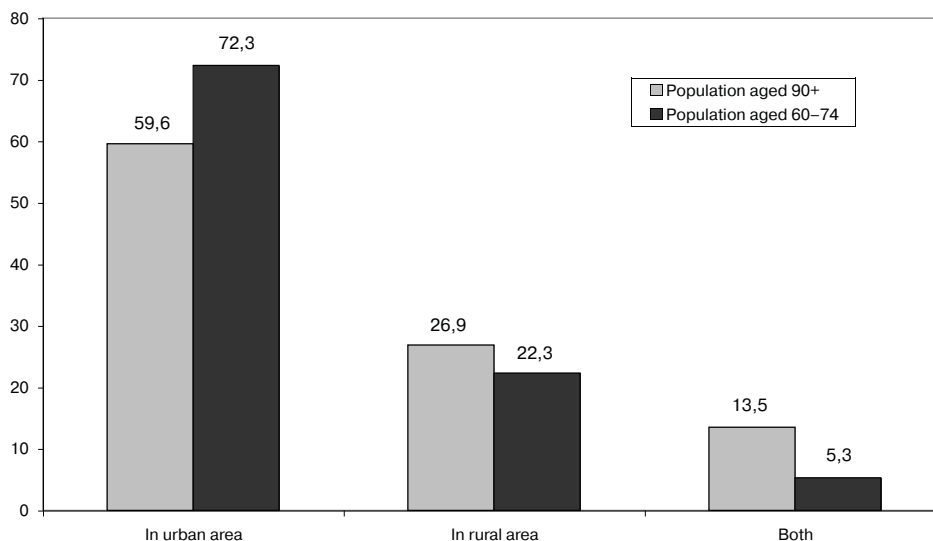
old» patients (SP=66.7%) than in the control group (CG — 29.4%), graph. 4.

Although there is statistically significant difference between the investigated groups concerning education, generally in both population groups there is significant number of questioned people with high education (graph. 5).

The data show that the majority of the questioned were occupied intellectually in both groups. However in the population of «young old» there is significant higher number of questioned who were occupied in intellectual work (CG — 67%) than in the group of oldest old (SP — 49%), graph. 6.



Graph. 6 Main Occupation



Graph. 7. Urban/Rural origin (Area you lived as a child?)

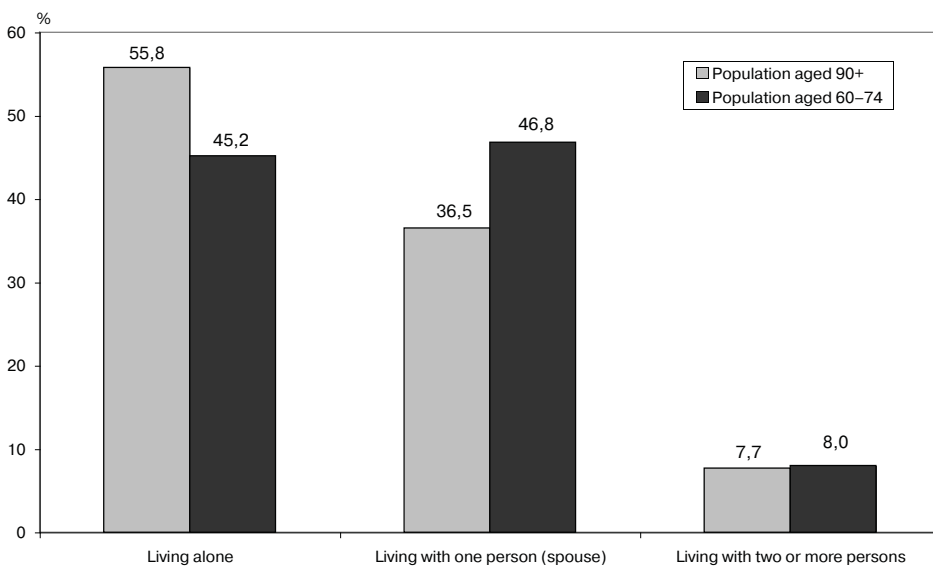
The data on urban or rural origin of the questioned show that in both investigated groups, there is larger percentage of patients of urban origin; i.e. the majority of them were born, grown up and have lived in urban area (SP — 59.6%) and (CG — 72.3%), graph. 7.

It is also evident that the majority of the questioned in both groups live alone (SP — 55.8%, CG — 45.2%) or with one person only, but with no statistically significant differences between the groups (graph. 8). This fact is to be expected because one of the criteria for admission at home cares of the Institute is that a patient lives alone or with a person who cannot take care of the patient because of its own illness. We have to keep in mind that living arrangement, single life above all, increases the risk of institutionalization of old

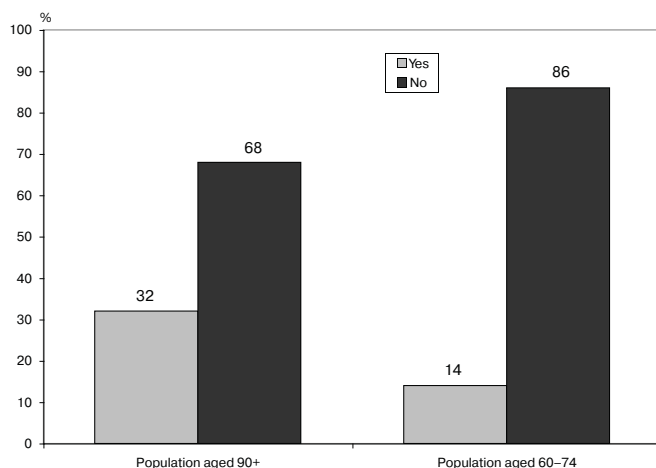
people and influences on rising number of requests for home care.

Self perception of health

Analysis of data on self perception of health between the «oldest old» patients and «young old» has given us interesting results which generally show that «oldest old» have better self perception of health compared to the «young old». Namely, there is statistically significant difference between the two groups concerning the answers to the question «Do you feel pretty healthy now?». Percentage representing positive answer was higher in the study population of «oldest old», 90+ age (SP — 32.4%), than in the



Graph. 8. Living arrangement (How many people live with you?)



Graph. 9. «Do you feel pretty healthy»

control group of «young old» persons of 60–74 years (CG — 14.1%), graph. 9.

There is also statistically high significant difference ($p < 0.001$) between the observed groups in relation to the question «How do you estimate your present health?». In the study population, i.e. in the group of «oldest old» it is significantly larger percentage of the questioned who estimated their health as average or pretty well (SP — 54.1%), in relation to the control group of «young old» (CG — 19.4%). At the same time, there is statically higher percentage of «young old» who estimate their health as **bad** (CG — 58.8%) than «oldest old» (SP — 16.2%), graph. 10.

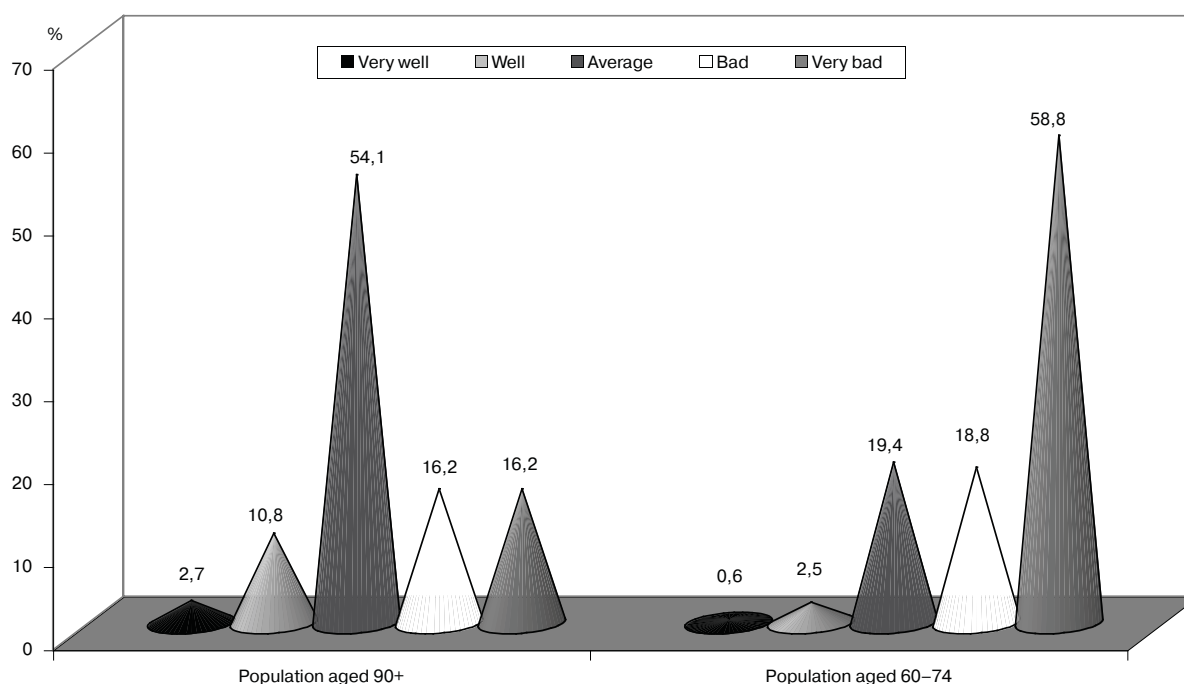
In comparison with health of their contemporaries there are visible, statistically significant difference

between «oldest old» aged 90+ and «young old» aged 60–74. In the group of «oldest old» there is a higher percentage of those who estimate their health as «better» than their contemporaries (SP — 31.4%) in relation to the group of «young old» (CG — 4.6%), graph. 11.

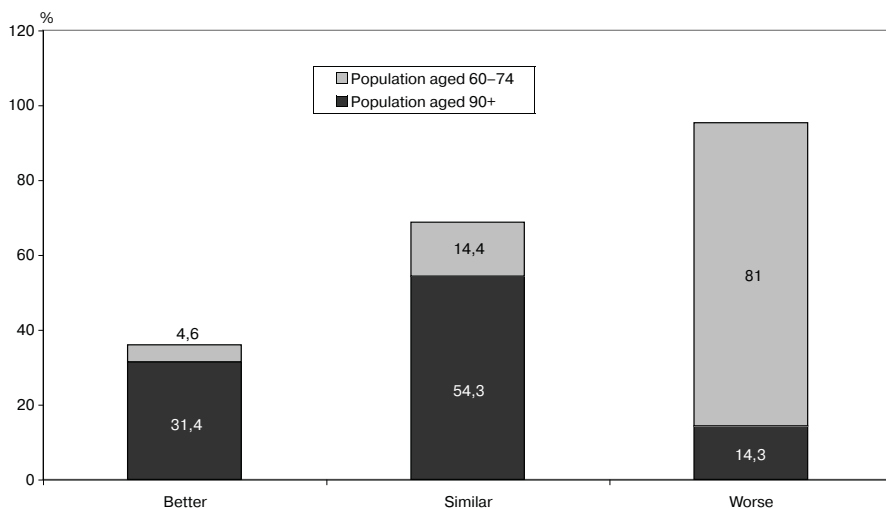
Functional capacity (ability to accomplish every day activities: ADL and IADL)

According to the data on the functional capacity of the questioned, it is obvious that the percentage of those who can perform more difficult or/and more complex activities of everyday life is irrelevant. In other words, the majority of our patients are functionally independent concerning ADL activities, i.e. performing essential everyday activities such as dressing and undressing, feeding, movement through the flat, etc. The majority of the questioned are functionally dependent concerning more complex activities of everyday life, i.e. IADL, such as going out of house, catering, preparing meals, longer walks and the like. Regarding the researched parameters there are no statistically significant differences between the two groups.

The data on injuries or diseases, which influence or had an effect on the performance of everyday activities show that there is statistically significant difference between the two investigated groups. In the group of «young old» there is significant higher percentage of patients who claimed to have injuries or disease which effected the performance of everyday activities (CG —



Graph. 10. Health Self Perception (How would you estimate your present health?)



Graph. 11. How would you estimate your health in relation to the health of your contemporaries?

Generally, the interviewed patients of 60–74 years old claim to have more complaints like: feeling of weakness, apathy, depression and lack of energy than the oldest old patients aged 90+ (graph. 13).

Utilization of the health care services

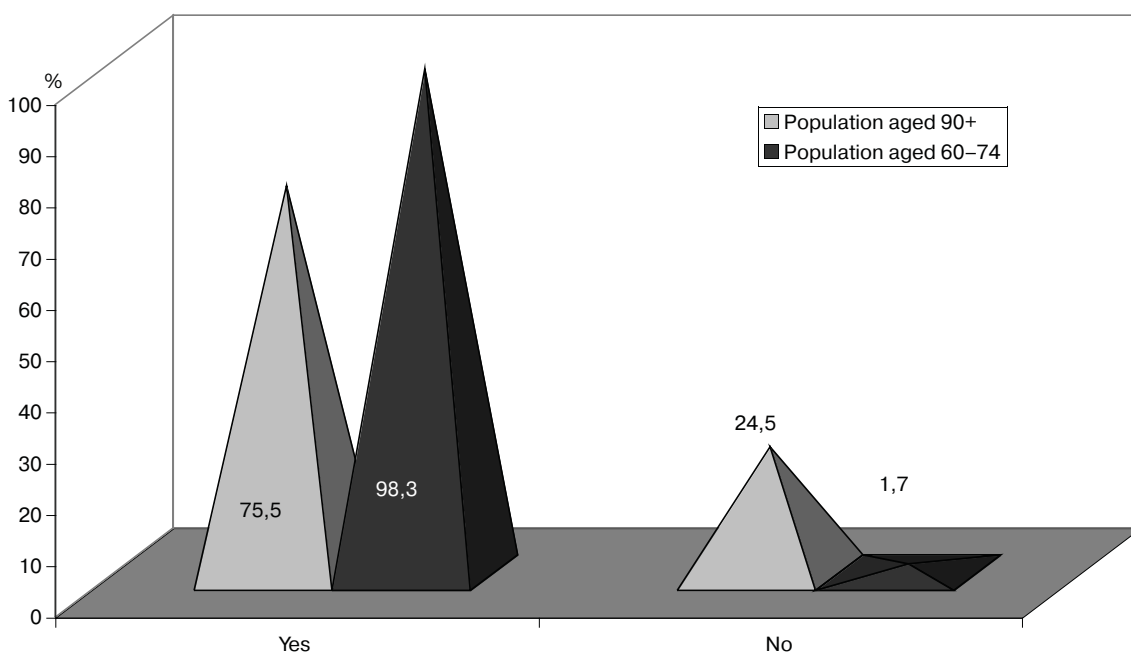
The degree of utilization of the health care services can direct attention to the health needs of some age groups. In this research the utilization of the health care services is measured by the number of visits to the doctor in the last year, number of undertaken

98.3 %), while that percentage was smaller in the group of «oldest old» (SP — 75.5 %), graph. 12.

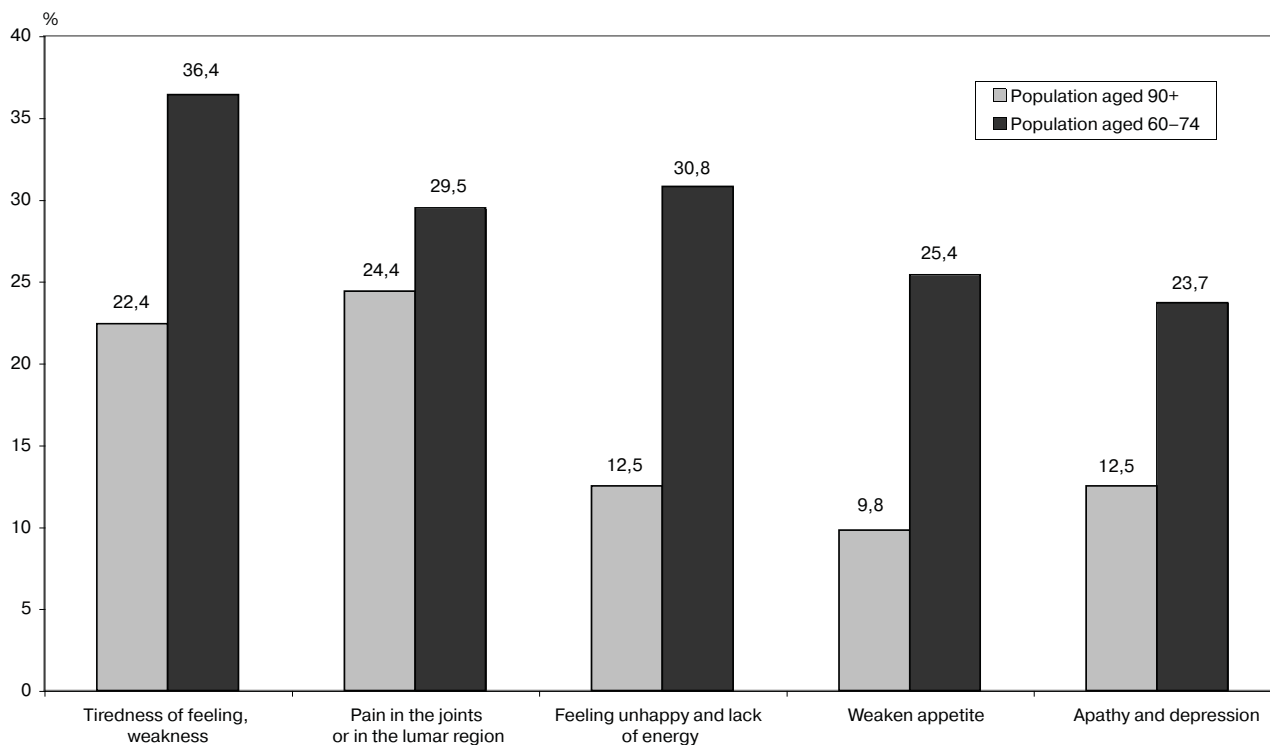
Analyzing the frequency of particular complaints in the last two weeks we found significant differences between the two investigated groups. The data show the larger percentage of «young old» patients with frequent complaints of various types than in the group of «oldest old». Particular difference between the two groups is evident regarding «the feeling of unhappiness and lack of energy». There are more of those who feel «unhappy and lack energy» (CG — 30.8 %) in «young old» group than in the «oldest old» group (SP — 12.5 %).

specialist examinations, ECG and laboratory tests.

The data show statistically significant difference regarding utilization of the health care services, especially in the case of visits to the doctors in the last 12 months. In the control group, the number of those who have visited the doctor more than 4 times is higher (CG — 61.0 %) than in the group of «oldest old» (SP — 25.0 %). Likewise, it is statistically significant that there are more questioned who not even once visited the doctor in the last 12 months in the group of «oldest old» (SP — 40.4 %), in comparison with the questioned in the control group (CG — 15 %), graph. 14.



Graph. 12. Did you have any injury or chronic disease that effected your daily activities (ADL or IADL)



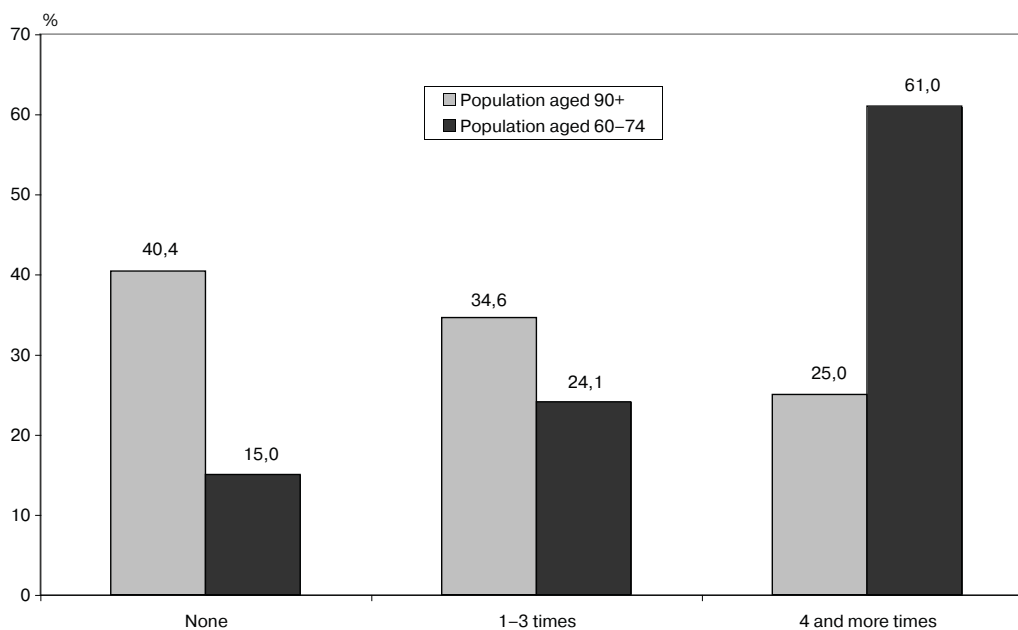
Graph. 13. Five leading complains wich occured «often» or «very often»

There is statistically significant difference between the patients who have been on ECG test; there are significantly more patients in the group of «oldest old» (SP — 50%) who not even once been on ECG test, than in the control group aged 60–74, (CG — 25.5%), graph. 15, as well as it is in relation to the laboratory tests (graph. 16).

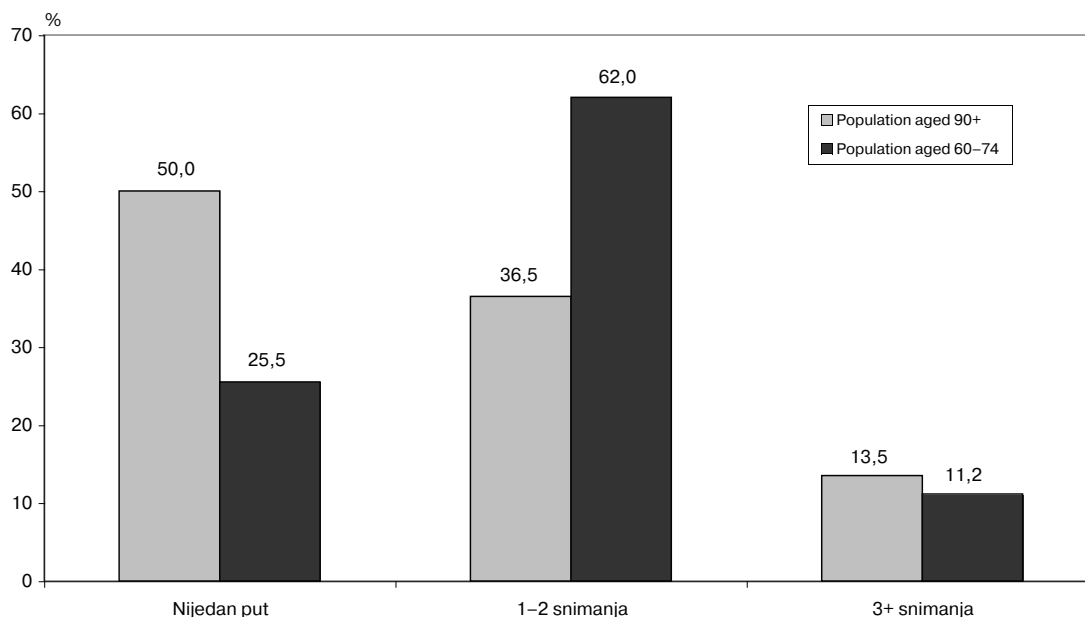
The data show statistically significant larger percentage of the questioned who were hospitalized in

the last 12 months in the control group aged 60–74 (CG — 68.1%) while in the «oldest old» population that percentage was 29.4% (graph. 17).

The statistics on utilization of the health care services show that generally, the population of «young old» aged 60–74 years uses various types of the health care services much more than the oldest old patients of the Institute.



Graph. 14. «How many times did you visit a doctor in the last 12 months?»



Graph. 15. «How many times did you have ECG test in the last 12 months?»

Psychosocial well-being of patients

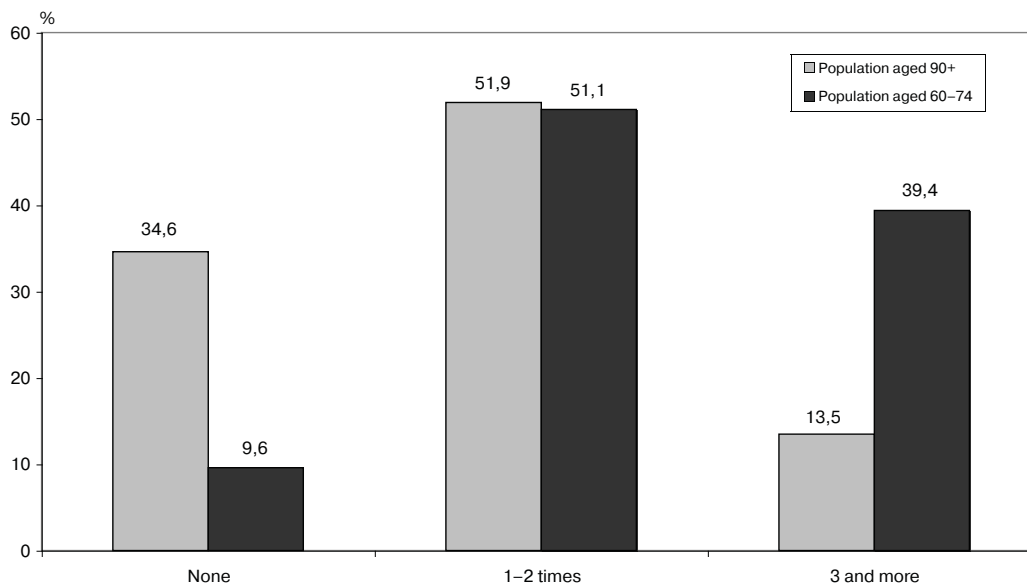
Psychosocial well-being is a very important determination of the quality of life. Many studies showed that psychosocial well-being measured by the feelings of life satisfactions has great influence on mental health, self-perception of health and quality of life in aging. Life in the familiar environment and with social network support or social disintegration and isolation, can significantly affect psychosocial well-being and life satisfaction.

Data analyses on psychosocial well-being show that there is statistically significant difference, above all, between the two investigated groups regarding

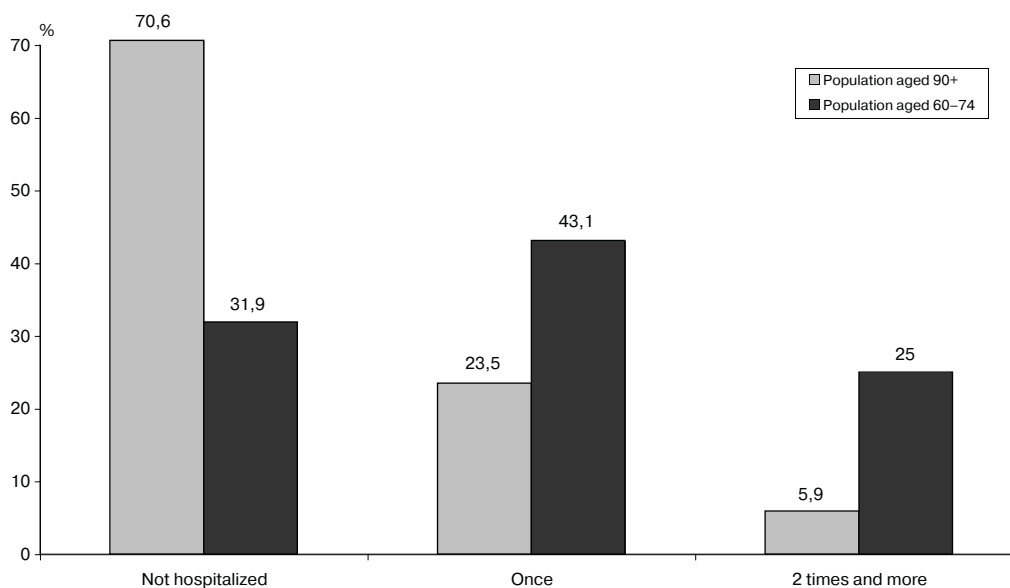
dissatisfaction with present life. Namely, significantly higher percentage of the questioned who are dissatisfied with their present life is in the group of «young old» (CG — 70.1%), in the relation to the study population aged 90+ (SP — 27.3%). Also «young old» (CG — 58.7%) are more concerned for the future than the oldest patients of the Institute (SP — 27.3%), graph. 18.

Six leading diagnoses

Health status of the questioned shows the highest percentage of diseases of Circulatory System. The data show six leading diagnoses within the study population:



Graph. 16. «How many time did you have laboratory test in the past 12 month»



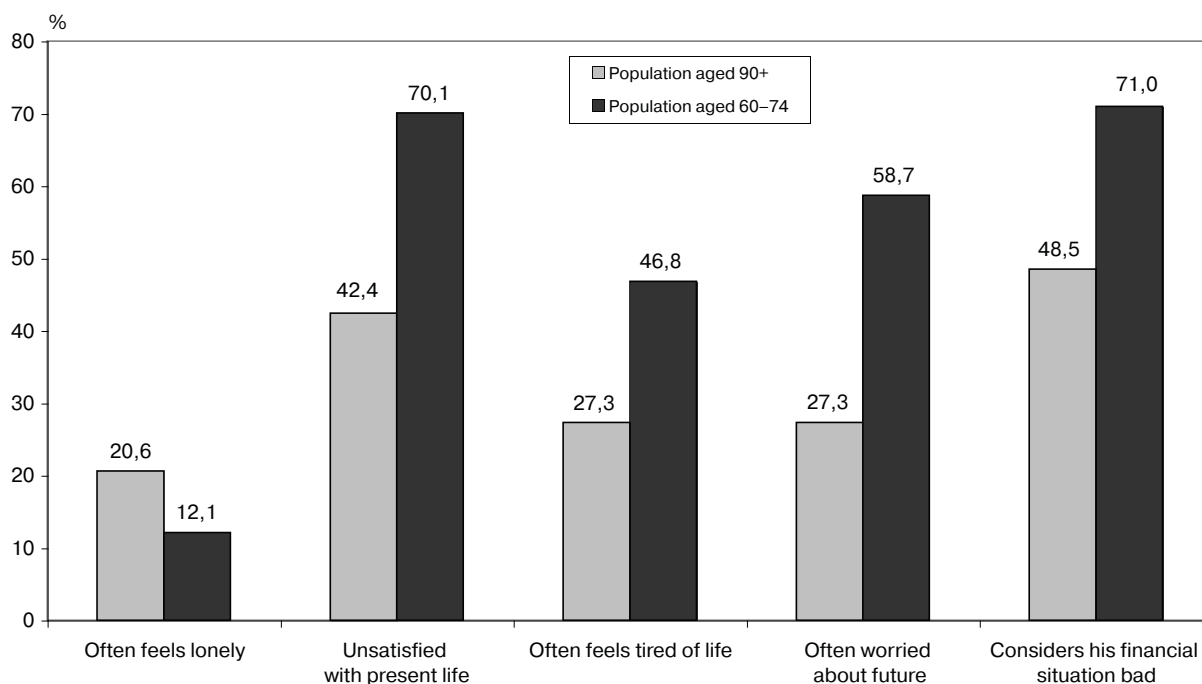
Graph. 17. Hospitalization in last 12 months, Belgrade, 2001

- 1) Diseases of Circulatory System;
- 2) Diseases of Neoplasm;
- 3) Diseases of Nervous and Sensory Systems;
- 4) Diseases of Endocrine System, Digestive System and Metabolism;
- 5) Diseases of Musculoskeletal System;
- 6) Injuries and poisoning.

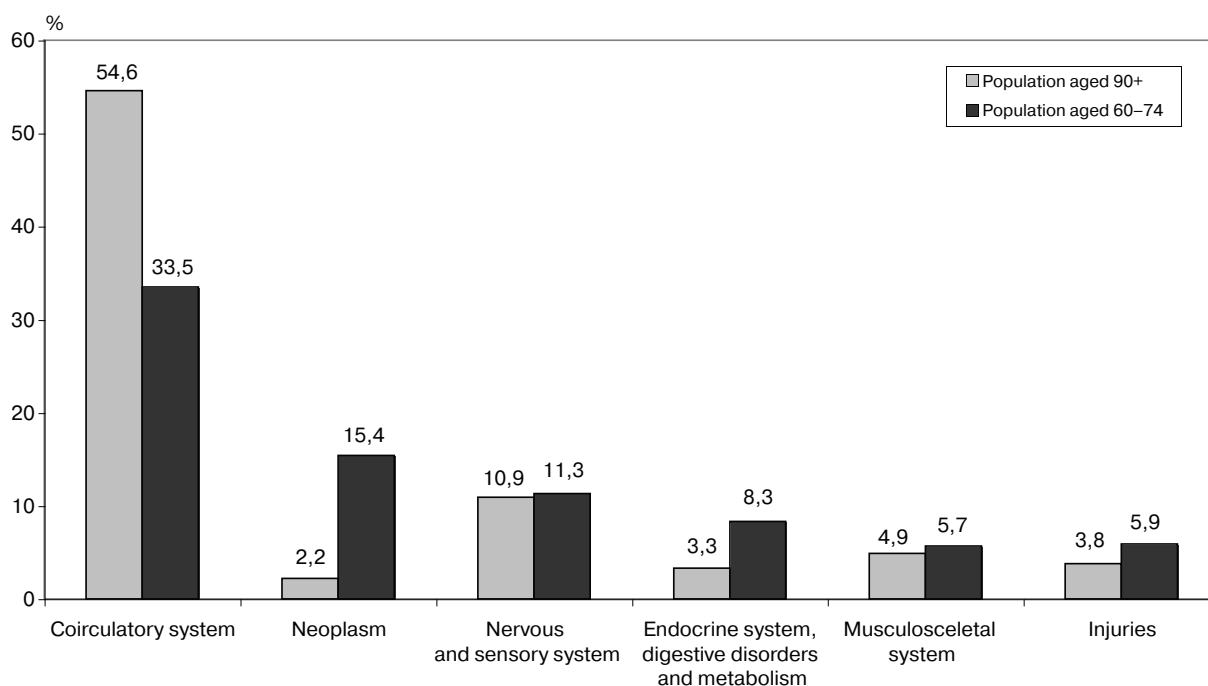
Analysis of the data shows that there is statistically significant difference in occurrence of the diseases of circulatory system and endocrine diseases between the two observed groups.

Namely, although the diseases of circulatory system are leading in both population groups, in the group of «oldest old» the percentage of those who have one of the diagnoses from the group of diseases of circulatory system (SP — 54.6 %) is higher than in the group of «young old» (CG — 33.5 %), graph. 19.

Statistically significant difference exists in occurrence of diseases of endocrine system. Namely, in the control group of «young old» there are statistically more patients with endocrine diseases (CG — 8.3) than in the study population aged 90+, where the



Graph. 18. Psychosocial wellbeing «How do you feel?»



Graph. 19. Six leading diagnoses

percentage of patients with the diagnose of endocrine disease is only 3.3 %.

Discussion

Demographic projections direct us to the rapidly process of aging population, in the world as well as in the country. Taking into consideration the data on high percentage elderly 65+ in the total population of the Republic of Serbia (16.5 %), it is clear that our country already belongs to the group of countries with aging population. The difference between some parts of the country, as well as urban and rural areas, does exist. However, Belgrade stands out as the city with the largest percentage of old people (15.7 %), according to the last 2001 census.

At the same time, because of extended life expectancy it is more obvious the demographic trend of aging the population of old — i.e. the increased participation of the oldest old in the total population of old. Such demographic tendencies impose the need to pay greater attention to the population of «oldest old» population aged 80+ and 90+ and more. According to the statistics of 2001 census the percentage of participation of oldest old 90+ ages in the total population of the Republic and the city of Belgrade was 1.1 %. Although the percentage seems small, this group of population deserves special attention. Another argument in favour of the previous conclusion is the knowledge about health status of the oldest old and the

fact that the aging is followed by increasing disabilities, chronic diseases and functional dependence.

Experience of the IGHTC also shows that the group of the oldest old patients aged 90+ required specific attention. Namely, the statistics show that during 2001, the largest numbers of admitted patients in the Institute were in the population group of 70–79 or 80–89 ages. The percentage of the patients in the age group 90+ was 11.5 %. The mortality rate of the patients in the Institute in 2001 shows the largest mortality in the group of patients of 70–89 years and it drops in the age group of 90+.

Social isolation is associated with poorer health, and is seen by the World Health Organization (WHO) as one major issue facing industrialized world. The risk of social isolation is elevated in older men, older persons who live alone, persons with mood or cognitive problems, but is not associated with greater use of services [8].

Social support is strongly associated with mortality [13].

Living alone itself appears to be associated with higher risks of falling, and constellations of pathologies, including visual loss and joint disorders [9]. Older age and low socio-economic conditions are associated with poor control of cardiovascular risk factors (RFs) [10].

Income deprivation and social cohesion measured at community level are potentially important joint determinants of mental health [7].

Conclusion

This knowledge points out that investigated population of the oldest patients aged 90+ is probably highly selected population. Comparison of the health status and health self-perception of the «oldest old» with the group of «young old» in part confirms assumption that our oldest patients are highly selected population. Namely, the data show relatively better health status (less physical discomfort reported, less chronic diseases which effect everyday activities) and better self-perception of health with the oldest population aged 90+. Are they privileged [2, 12]?

It is important to take into consideration the statistics on the degree of utilization of health care services by the oldest population. The results show significantly smaller degree of utilization of health care services in the population aged 90+. We may raise the question of reason for this: the discrimination of the «oldest old» patients in the health security system, unavailability because of functional dependence and not adjusted system of health care to the oldest patients. This fact confirms importance of home care services. Home care services, not only contribute to the maintaining the quality of life in the old age, but delay and/or prevent institutionalization of patients who are under greatest risk of institutionalization. This is for sure one step towards the rationalization of health care costs.

References

1. Bezrukov V. V., Botev N., Davidovich M. et al. Research on Aging: Priorities for the European Region // *Adv. Gerontol.* 2006. Vol. 18. P. 7–14.

2. Davidovic M., Petrov I. Challenges of geriatrics and psychogeriatrics in South East Europe // *J. Nutr. Health&Aging.* 2006. Vol. 10/4. P. 340.

3. Davidovic M., Erceg P., Trailov D. et al. The privilege to be old // *Gerontology.* 2003. Vol. 49/5. P. 335–339.

4. Davidovic M. L'annee Gerontologique en Yugoslavie // In: Albarede J. L. et Vellas P., eds. L'annee Gerontologique. 1990. Paris, Ed. Maloine, 1990. P. 357–359.

5. Davidovic M. Actualite en geriatric Yugoslavia // In: Albarede J.L. et Vellas P., eds. L'annee Gerontologique. 1989. Paris, Ed. Maloine, 1989. P. 433–434.

6. Davidović M., Erceg P., Jankelić S. et al. Aging in Serbia and Montenegro // *Quality of Old Age (Kakovostna starost).* 2004. Vol. 7/ 4. P. 49–54.

7. Fone D., Dunstan F., Lloyd K. et al. Does social cohesion modify the association between area income deprivation and mental health? A multilevel analysis // *Int. J. Epidemiol.* 2007. P. 22–26.

8. Iliffe S., Kharicha K., Harari D. et al. Health risk appraisal in older people 2: the implications for clinicians and commissioners of social isolation risk in older people // *Brit. J. Gen. Pract.* 2007. Vol. 57(537). P. 277–282.

9. Kharicha K., Iliffe S., Harari D. et al. Health risk appraisal in older people 1: are older people living alone an 'at-risk' group? // *Brit. J. Gen. Pract.* 2007. Vol. 57(537). P. 271–276.

10. Marotta T., Viola S., Ferrara F., Ferrara L. A. Self-rated health trajectories and mortality among older adults // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2007. Vol. 62(1). P. 22–27.

11. WHO — The Elderly in Eleven Countries, Regional Office for Europe Copenhagen, 1983.

12. Willcox D. C., Willcox B. J., Shimajiri S. et al. Aging gracefully: a retrospective analysis of functional status in Okinawan centenarians // *Amer. J. Geriatr. Psychiatry.* 2007. Vol. 15(3). P. 252–256.

13. Zhang X., Norris S. L., Gregg E. W., Beckles G. Social support and mortality among older persons with diabetes // *The Diabetes Educator.* 2007. Vol. 33(2). P. 273–281.

Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 614–624

Л. Зикич¹, С. Янкелич¹, Д. Милошевич², Н. Деспотович², П. Эрчег², М. Давидович²

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ И СОЦИАЛЬНОГО СТАТУСА ПРЕСТАРЕЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ УХОДА И ЛЕЧЕНИЯ НА ДОМУ В БЕЛГРАДЕ

¹ Институт геронтологии, отделение ухода и лечения на дому; ² Гериатрический центр «Звездара»; Белград, Сербия; e-mail: davidovi@eunet.yu

За последние 50 лет в структуре населения Сербии произошли важные изменения: наблюдалась резко выраженная тенденция общего демографического старения населения. Главной целью исследования была оценка состояния здоровья, функционального и социального статуса пожилых пациентов (N=645), принятых к обслуживанию в отделении ухода и лечения на дому Белградского института геронтологии в 2001 г. Особое внимание уделено сравнению состояния здоровья и социального положения группы долгожителей (90 лет и старше) и группы пожилых (60–74 года). Цель — исследовать специфические медицинские и социальные потребности долгожителей, которые определяют необходимость в домашнем уходе и могут представлять факторы риска при их помещении в учреждение долговременного ухода. Результаты помогут следить за здоровьем и профилактикой заболеваний долгожителей. Результаты показывают значительно меньшую степень использования медицинских услуг пациентами 90 лет и старше. Здесь можно поднять вопрос о причинах этого: дискриминация долгожителей в системе здравоохранения, недоступность услуг из-за невозможности передвигаться без посторонней помощи и система здравоохранения, не приспособленная для обслуживания долгожителей. Эти факты подтверждают важность организации услуг на дому. Домашний уход не только помогает поддерживать качество жизни в старости, но и отдаляет и/или предотвращает помещение в учреждение долговременного пребывания пациентов, подверженных такому риску. Это, несомненно, шаг в направлении рационализации расходов на здравоохранение.

Ключевые слова: пожилые, старение, престарелые, уход на дому, социальное положение

С. В. Трофимова¹, Л. Э. Атаханова², Э. П. Ахмедова³

БИОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ АНГИОРЕТИНОПАТИЕЙ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: svetlana@gerontology.ru; ² Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан, 700007 Ташкент, ул. Паркентская, 51; ³ Республиканский специализированный центр кардиологии, Узбекистан, 700052 Ташкент, ул. Муртазаева, 4; e-mail: elvira_faruhovna@mail.ru

В статье приведены данные, полученные при исследовании влияния сосудистых нарушений сетчатки у больных с артериальной гипертензией (АГ) пожилого возраста на качество их жизни (КЖ) по вопроснику «Шкала оценки качества жизни» (SF-36 и VF-16), в модификации авторов. Ультразвуковая доплерография сосудов сетчатки у больных с гипертонической ангиоретинопатией выявила достоверное снижение максимальной систолической скорости кровотока глазничной артерии, увеличение ее индекса резистентности и снижение офтальмо-ретиального коэффициента по сравнению с нормальными показателями в данной возрастной группе. Изучен сравнительный анализ изменения КЖ и зрительных функций у больных пожилого возраста с гипертонической ангиоретинопатией при добавлении к комплексной гипотензивной терапии кортексина (основная группа, 28 человек) и актовегина (контрольная группа, 30 человек).

В результате лечения отмечалось исчезновение или уменьшение зрительного дискомфорта и улучшение эмоционального состояния у 61 % больных основной группы и 36 % больных контрольной группы. Улучшение КЖ и субъективного качества зрения коррелировало с улучшением зрительных функций.

Таким образом, проведенные исследования позволяют отнести людей пожилого и старческого возраста с АГ к группе риска с вероятным снижением зрительных функций; включение нейропротектора кортексина в комплексное лечение больных с АГ пожилого и старческого возраста с имеющимися изменениями на глазном дне значительно повышает и стабилизирует КЖ и качество зрения этих больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая ангиоретинопатия, качество жизни

Качество жизни (КЖ) человека значительно определяет его участие в социуме. Одним из параметров КЖ современника является возможность получения информации об окружающем мире. И важнейшим инструментом этого познания является зрение.

Зрительное восприятие обеспечивается за счет преобразования световой энергии в нервный импульс по цепи нейронов сетчатки в кору затылочной доли головного мозга [7]. Эта нейронная организация обеспечивает и бинокулярное зрение, и высокую остроту зрения. Старение организма

сопровождается нарушением зрения. Возрастные изменения усугубляются такими сопутствующими заболеваниями, как атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) [10, 17]. Распространенность АГ в Узбекистане до 44 % среди населения ставит ее в центр внимания не только кардиологов [5], но и офтальмологов, эндокринологов, нефрологов. XX в. внес неоценимый вклад в изучение АГ, начиная с появления возможности точной оценки показателей артериального давления (АД) до реального выявления патогенетических механизмов.

Наличие АГ обусловлено системным ремоделированием сосудистого русла. Тяжесть состояния пациента с АГ связана с изменением КЖ, зависящим от поражения органов мишени и клинических ассоциированных заболеваний. Одним из проявлений ассоциированных клинических состояний при АГ является гипертоническая ангиоретинопатия [18, 19]. Согласно данным ряда авторов, частота поражения глазного дна у больных с АГ варьирует от 50 до 95 % [9]. Такой размах частоты поражения может быть обусловлен как возрастными и клиническими различиями изучаемого контингента больных, так и трудностью интерпретации начальных изменений ретиальных сосудов при АГ. Учитывая обращаемость, в основном, кардиологических пациентов в нашу клинику (Специализированный центр кардиологии Республики Узбекистан) и специфичность контингента (это, в основном, пациенты с подозрением на АГ или с АГ I, II, III степени с поражением органов-мишеней), при обследовании у офтальмолога мы наблюдали изменения глазного дна при АГ у 92 % больных. Функционирование сетчатой оболочки во многом зависит от состояния ее кровообращения. Хориокапилляры сосудистой оболочки играют более значительную роль в питании сетчатки, чем капилляры центральной артерии сетчатки (ЦАС) [12]. Особенность строения

стенки хориокапилляров (окончатость сосудистого эндотелия) обеспечивает нормальные обменные процессы в сетчатке, которые в силу возрастных особенностей и сопутствующих заболеваний могут изменяться. Имеется много как местных, так и общих причин, которые способны снижать кровообращение в системе ретинальных сосудов (сужение или окклюзия ретинальных и хориоидальных артериол, закупорка венозных сосудов и др.). Кроме того, деятельность сосудистой системы сетчатки нарушается при снижении парциального давления кислорода и углекислоты в циркулирующей крови. В связи с этим, очевидно, что знание основных вопросов анатомии и физиологии ретинального кровообращения позволяет правильно интерпретировать изменения, возникающие в сетчатке в условиях патологии. В 98,1% случаев ЦАС отходит от глазничной артерии и только в единичных — непосредственно от внутренней сонной. ЦАС, отходя от глазничной артерии общим стволом с внутренней задней длинной цилиарной артерией, является ветвью второго, третьего и даже четвертого порядка [12], и это противоречит установившемуся мнению, что ЦАС является первой ветвью глазничной артерии. ЦАС является истинной артерией с хорошо развитым мышечным слоем и внутренней эластичной мембраной. После прохождения через решетчатую пластинку ее гистологическая структура меняется. Внутренняя эластичная мембрана редуцируется в тонкий слой и полностью исчезает после первой или второй ее бифуркации, поэтому все ветви ЦАС следует считать артериолами [7, 12]. Питание внутриглазной части зрительного нерва осуществляется, в основном (за исключением нейроретинального слоя диска зрительного нерва), из задних цилиарных артерий. Капилляры сетчатки и диск зрительного нерва начинаются от прекапиллярных артериол и соединяются в венулы. Единственным коллектором крови как для сетчатки, так и для диска зрительного нерва служит центральная вена сетчатки. Поэтому при артериальной гипертензии уже на начальных стадиях гипертонической болезни (ГБ) при осмотре глазного дна мы отмечаем, в первую очередь, изменения калибра и ветвления венозных сосудов сетчатки.

Синхронность изменения при АГ состояния сосудов организма в целом и сосудов сетчатки позволяет судить о степени риска АГ, поэтому офтальмоскопия глазного дна при ГБ имеет большое диагностическое значение.

При осмотре глазного дна мы обращаем внимание на следующие изменения: 1) выраженность артериального и венозного сосудистого русла; 2) особенности их ветвления; 3) соотношение калибра

артерий и вен; 4) степень извитости отдельных ветвей; 5) характер светового рефлекса артериол; 6) состояние диска зрительного нерва, его цвет и границы; 7) состояние сетчатки, ее цвет, отечность, наличие кровоизлияний, твердых или мягких эксудатов, ватообразных участков ишемии.

Выраженность артериального сосудистого дерева сетчатки зависит от интенсивности кровотока в ЦАС, рефракции и состояния сосудистой стенки. Тонически сокращенные артериолы сетчатки у больных с ГБ, особенно в пожилом и старческом возрасте, при выраженном ангиосклерозе создают световой рефлекс и представляются узкими белыми поблескивающими полосками — симптом «серебряной проволоки» (плазматическое пропитывание стенок артериол отложениями липидов), или кажутся желтоватыми — симптом «медной проволоки» (органическое перерождение стенок артериол) [7,9]. Окулисты считают эти признаки непостоянными и их трудно привязать к определенной стадии ГБ, хотя в нашей практике мы отметили более тесную связь этих сосудистых изменений артериол и перенесенного инфаркта миокарда. Более характерным образом по мере прогрессирования ГБ изменяются вены сетчатки. Венозные сосуды расширяются в диаметре, становятся более извитыми, иногда с макро- и микроаневризмами, и приобретают более темную, контрастную, насыщенную окраску, появляются изменения калибра артерио-венозного соотношения — 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4 (в норме это соотношение составляет 2 : 3). Иногда наблюдается асимметрия состояния артериол на парных глазах, сужение только отдельных сосудистых веточек, неравномерность калибра одного и того же сосуда. В функциональной фазе болезни эти симптомы вызваны неодинаковым тоническим сокращением сосудов, в склеротической фазе — неравномерным утолщением их стенок. Нарушения проходимости крови по артериальному и венозному руслу у больных со стойким повышением АД постепенно приводят к органическим изменениям сетчатки и появлению субъективных жалоб на неясность зрения, затуманенность, летающие мушки перед глазами, тяжесть в глазных яблоках, боль при их движении, периодические свечения — фотопсии, синдром «хронического красного глаза», повышенную слезоточивость, иногда понижение темновой адаптации, являющееся одним из самых ранних признаков при гипертонической ретинопатии и ведущее к ухудшению качества зрения, а следовательно, и КЖ. Исследования показывают, что зрительные расстройства более значимо влияют на КЖ, чем проявления сердечно-сосудистых заболеваний, даже если последние представляют

непосредственную угрозу для жизни [6]. Поэтому лечение пациентов с гипертонической ангиоретинопатией требует комплексного подхода с использованием лекарственных препаратов, воздействующих на разные системы и органы [2].

Биорегулирующая терапия пептидными препаратами, к которым относятся актовегин («Nicomed») и кортексин («Герофарм»), значительно снижает риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и АГ. Актовегин оказывает антиоксидантное, антигипоксическое и ангиопротекторное действие [14]. Особое значение в механизме действия актовегина придает его активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток разных органов. Это связано, прежде всего, со способностью препарата повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, приводя к улучшению аэробной продукции энергии в клетке.

Кортексин оказывает антиоксидантное, ноотропное, нейротропное, геропротекторное действие, осуществляя тонкую регуляцию высшей нервной деятельности через модуляцию метаболизма нейромедиаторов и регуляцию перекисного окисления в нейронах [4, 11, 15]. Так как сетчатка содержит большое количество нейромедиаторов, без которых невозможна передача нервного возбуждения [7], то кортексин, как нейропротектор, адекватно воздействует на волокна зрительного нерва и запускает механизмы саморегуляции в сетчатке, что является основанием для использования его в комплексной терапии при лечении АГ у больных с гипертонической ангиоретинопатией.

Эффект воздействия нейропептидов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клетки. После экзогенного введения полипептидов происходит выброс эндогенных регуляторных пептидов, для которых введенный пептид является индуктором [16]. Эффект пептидного каскада приводит к пролонгированию эффекта нейропептидов, который сохраняется даже после полного разрушения первоначального индуктора [4, 13], поэтому нейропротекторный эффект кортексина более продолжителен.

Цель исследования — изучить влияние терапии кортексином и актовегином на КЖ больных пожилого возраста с гипертонической ангиоретинопатией.

Материалы и методы

Проведены клинические исследования у 58 больных — 35 мужчин (60,3%) и 23 женщины (39,7%) от 60 до 74 лет (средний возраст 67 лет) с гипертонической ангиоретинопатией (116 глаз), с АГ II и III стадии (ВОЗ/МОГ, 2003) длительностью более 7 лет.

Пациентам, наряду с общепринятыми клиническими, было проведено стандартное офтальмологическое исследование: визометрия — определение остроты зрения с коррекцией рефракционных аномалий по таблице Д. А. Сивцева, тонометрия — измерение внутриглазного давления тонометром Маклакова, офтальмоскопия — прямая электрическим офтальмоскопом «Oftalmoscope HEINE mini 2000» и обратная зеркальным офтальмоскопом «ОЗ-4», биомикроскопия на щелевой лампе «XCEL-300 SLIP LAMP»; дополнительные инструментальные исследования — компьютерная периметрия на компьютерном анализаторе полей зрения «Humphrey instruments (Field analyzer)-750», ультразвуковая доплерография (УЗДГ) органа зрения [3].

При исследовании глазного дна соответственно классификации М. Л. Краснова (1948 г.) [1, 8], на 32 глазах (27,6%) была выявлена гипертоническая ангиопатия сетчатки, на 70 (60,3%) — гипертонический ангиосклероз сосудов сетчатки и на 14 (12,1%) — начальная стадия гипертонической ретинопатии. Мы исключили из исследования больных с тяжелой стадией ретинопатии и с нейроретинопатией, так как, во-первых, у этих пациентов наблюдалось злокачественное течение гипертонической болезни, что требовало дополнительных лечебных мер, и, во-вторых, их тяжелое общее состояние здоровья резко ухудшало КЖ, что затрудняло проведение сравнительного анализа. По этой же причине из исследуемой группы были исключены пациенты с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, ревматизм, тиреотоксикоз, аритмии, миокардиты. Распределение по видам рефракции было следующим: миопия слабой степени была диагностирована на 23 глазах (19,8%), гиперметропия — на 62 (53,4%), эмметропия — на 31 (26,7%). Сопутствующие заболевания глаз были выявлены у 49 больных — 98 глаз (84,5%): начальная катаракта — на 64 глазах (55,1%), артерия — на 5 (4,3%), деструкция стекловидного тела — на 11 (9,5%). Критерии исключения — больные с глаукомой, незрелой катарактой, макулодистрофией, атрофией зрительного нерва.

После комплексного обследования все пациенты методом стратификационной рандомизации были разделены на две группы — основную и контрольную. Больные обеих групп получали адекватную гипотензивную терапию: диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов АТ II. В основную группу вошли 28 человек, получавшие на фоне гипотензивной терапии кортексин в дозе 10,0 мг внутримышечно ежедневно однократно в течение 10 дней (100 мг на курс). Контрольную группу составили 30 больных, получавших на фоне гипотензивной терапии актовегин 5 мл внутривенно ежедневно однократно (10 инъекций на курс).

Качество жизни определяли путем анкетирования всех исследуемых по опроснику «Шкала оценки качества жизни», составленному на основании стандартизированных опросников SF-36 и VF-16 в нашей модификации (рис. 1). В зависимости от набранного количества баллов больные были отнесены к трем подгруппам: 1-я подгруппа — 51–68 баллов (дискомфорт зрительных ощущений не приводит к существенному снижению КЖ); 2-я подгруппа — 34–50 баллов (зрительный дискомфорт отрицательно влияет на КЖ); 3-я подгруппа — 17–33 балла (снижение зрительных

Ф.И.О. _____

Возраст _____ Адрес _____

Вопрос	Варианты ответов			
	Отличное	Хорошее	Посредственное	Плохое
1. Как Вы оцениваете состояние своего здоровья?	4	3	2	1
2. Как Вы оцениваете состояние своего зрения?	4	3	2	1
Вопрос	Варианты ответов			
	Совсем не ограничивает	Немного ограничивает	Значительно ограничивает	Делает ее практически невозможной
3. Насколько состояние Вашего здоровья ограничивает Вас в Вашей повседневной жизни?	4	3	2	1
4. Насколько повышение АД ограничивает Вас в Вашей повседневной деятельности?	4	3	2	1
5. Насколько состояние Вашего зрения ограничивает Вас в Вашей повседневной деятельности?	4	3	2	1
Вопрос	Варианты ответов			
	Совсем не влияет	Немного ухудшает	Значительно ухудшает	Я полностью подавлен
6. Насколько ухудшение физического самочувствия влияет на Ваше эмоциональное состояние?	4	3	2	1
7. Насколько Ваше эмоциональное состояние влияет на повышение АД?	4	3	2	1
8. Насколько ухудшение зрения влияет на Ваше эмоциональное состояние?	4	3	2	1
Вопрос	Варианты ответов			
	Никогда	Иногда	Часто	Постоянно
9. Как часто повышение АД сопровождается болями в глазных яблоках?	4	3	2	1
10. Как часто появляются плавающие мушки перед глазами при повышении АД?	4	3	2	1
11. Как часто появляются цветные свечения (фотопсии) перед глазами при повышении АД?	4	3	2	1
12. Как часто появляется искажение предметов (метоморфопсии) при повышении АД?	4	3	2	1
13. Чувствуете ли Вы ухудшение в ориентации после частого повышения АД?	4	3	2	1
14. Чувствуете ли Вы усиление слезотечения при повышении АД?	4	3	2	1
15. Появляется ли усиление покраснения конъюнктивы глаз при повышении АД?	4	3	2	1
16. Была ли у Вас преходящая слепота?	4	3	2	1
17. Было ли ухудшение зрительных функций с утра?	4	3	2	1
Сумма баллов				

Рис. 1. Шкала оценки качества жизни

функций, сопровождающееся значительным снижением КЖ).

Исследование КЖ по опроснику, остроты зрения, состояние глазного дна и уровня АД проводили четыре раза — до начала лечения, сразу после лечения, через 1 мес и 3 мес после окончания лечения.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов первичного анкетирования исследуемых больных показал, что большинство

пациентов обеих групп вошли во 2-ю подгруппу с умеренным снижением КЖ. В основной группе таких пациентов было 19 (67,8%), в контрольной — 22 (73,3%). КЖ пациентов основной группы в этой подгруппе составило в среднем $34,5 \pm 1,7$ балла, в контрольной группе — $38,3 \pm 1,4$ балла. В 1-ю подгруппу (удовлетворительное КЖ) вошли 6 пациентов (21,4%) основной группы и 5 пациентов (16,7%) контрольной. Средний балл в этой

подгруппе у пациентов основной группы составил $59,8 \pm 1,1$, контрольной — $54,1 \pm 1,4$. В 3-ю подгруппу вошли 3 пациента (10,7%) основной группы и 3 пациента (10,0%) контрольной. Средний балл в основной и контрольной группе составил, соответственно, $27,7 \pm 2,1$ и $31,2 \pm 1,6$.

В целом по группам результаты были следующие: пациенты основной группы «оценили» качество своей жизни в среднем на $39,4 \pm 1,4$ балла, контрольной — на $38,9 \pm 1,2$ балла.

Таким образом, распределение больных по уровню КЖ в основной и контрольной группах было практически одинаковым. Поскольку в обеих группах значительно преобладали пациенты с умеренным снижением КЖ, мы в дальнейшем не делили их на подгруппы, а рассматривали тенденции изменения КЖ в основной и контрольной группах «в целом».

Повторное анкетирование, проведенное в разные сроки после лечения, выявило определенную закономерность изменения КЖ, представленную на рис. 2.

После 10-дневного курса терапии кортексином в основной группе и актовегином в контрольной группе КЖ достоверно повысилось в обеих группах — на 50,6% (19,7 балла) и на 39,1% (12,8 балла), соответственно.

Через 1 мес после лечения уровень КЖ в основной группе был на 54,4% выше исходного, то есть тенденция к повышению КЖ продолжалась. В контрольной группе КЖ несколько снизилось, хотя продолжало оставаться на 17,3% выше исходного.

Через 3 мес после лечения КЖ в основной группе немного снизилось, хотя по-прежнему было значительно выше, чем перед началом лечения — на 39,3% выше исходного. КЖ пациентов контрольной группы превышало исходный уровень лишь на 10,1%. Сравнительный анализ ответов на вопросы анкеты показал, что терапия кортексином приводит к стабильному повышению КЖ больных АГ (табл. 1). Из полученных данных можно сделать вывод, что повторный курс лечения актовегином желательно провести уже через 3 мес, в то время как курсы терапии кортексином достаточно проводить каждые 6 мес.

На фоне лечения изменились субъективные зрительные ощущения исследуемых пациентов. Уменьшение зрительного дискомфорта отмечали пациенты обеих групп, но в основной группе эти изменения были более выражены. Опрос, проведенный сразу после лечения, выявил исчезновение тяжести и боли при движении глазных яблок более чем у половины всех пациентов: в основной груп-

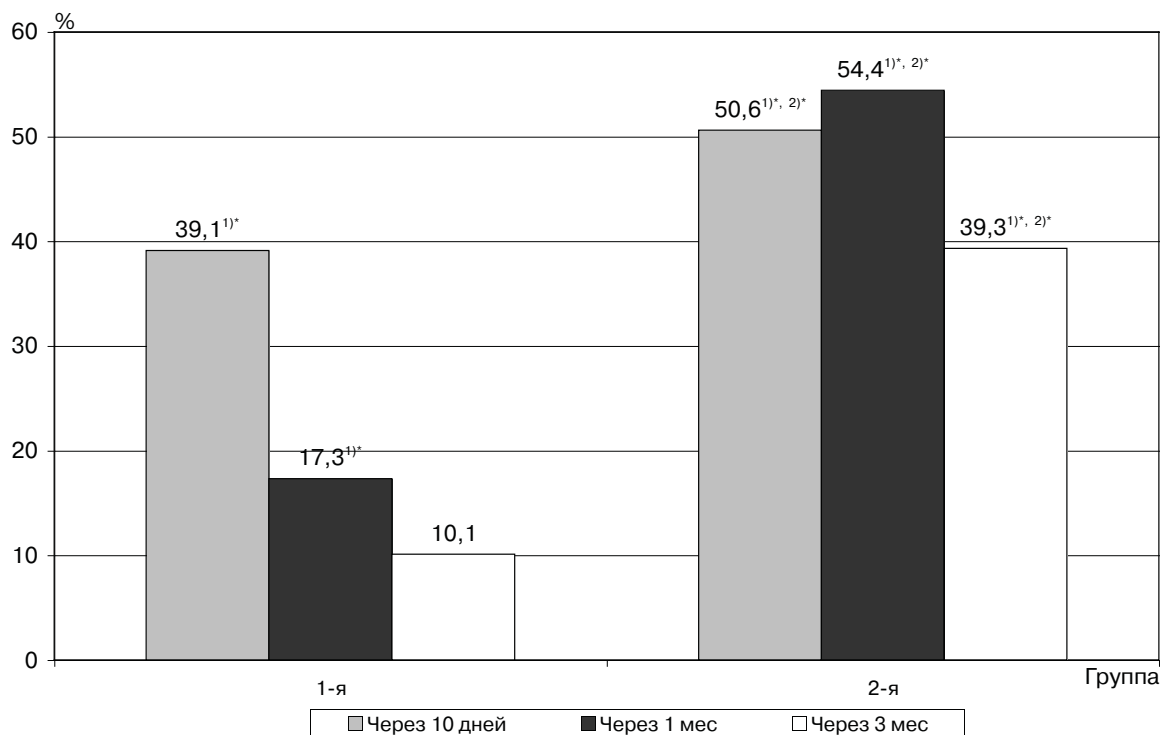


Рис. 2. Динамика показателей КЖ больных с АГ с гипертонической ангиоретинопатией основной и контрольной групп

^{1)*} $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем до лечения;

^{2)*} $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе

Показатели качества жизни больных с АГ с гипертонической ангиоретинопатией (*n* — число пациентов)

Время заполнения анкеты	Контрольная группа, <i>n</i> =30	Основная группа, <i>n</i> =28
До лечения	39,4±1,4	38,9±1,3
После лечения	52,2±2,6 ^{1)*}	58,6±3,3 ^{1)*, 2)*}
через 1 мес	46,2±1,8 ^{1)*}	60,1±3,1 ^{1)*, 2)*}
через 3 мес	43,4±2,2	54,2±2,4 ^{1)*, 2)*}

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ^{1)*} $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем до лечения; ^{2)*} $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе

пе — в 59 % случаев, в контрольной — в 50 %, исчезновение «плавающих мушек» перед глазами отмечали 79 и 47 % больных, соответственно, исчезновение периодически появляющихся цветных свечений — 18 и 6 %, соответственно, что привело к улучшению эмоционального состояния у 61 % больных основной группы и 36 % — контрольной.

Таким образом, анкетирование больных с АГ со зрительными расстройствами в динамике на фоне проведения двух схем терапии выявило повышение КЖ в разной степени, в зависимости от выбора препарата, что позволило оптимизировать проведение лекарственной терапии.

Улучшение КЖ и субъективного качества зрения коррелировало с улучшением зрительных функций. В основной группе острота зрения до лечения составила, в среднем, $0,75 \pm 0,08$; через 10 дней после курса лечения кортексином — $0,88 \pm 0,03$ (достоверное повышение остроты зрения на 17,3 %), через 1 мес — $0,91 \pm 0,05$ (на 23,3 % выше исходной), через 3 мес — $0,90 \pm 0,11$ (на 20 % выше исходной). Таким образом, после лечения кортексином наблюдалось стабильное повышение остроты зрения (табл. 2).

Компьютерная периметрия (центральный тест) выявила умеренное снижение пороговой чувствительности сетчатки у 15 больных основной группы, легкое снижение — у 5, у 8 больных чувствительность сетчатки имела нормальные значения. Исследование, проведенное через 3 мес после лечения, показало достоверное повышение чувствительности сетчатки почти у всех пациентов основной группы: умеренное снижение порога чувствительности перешло в легкое у 13 пациентов

и стало нормальным у 13. Только у 2 больных световая чувствительность сетчатки осталась без изменений.

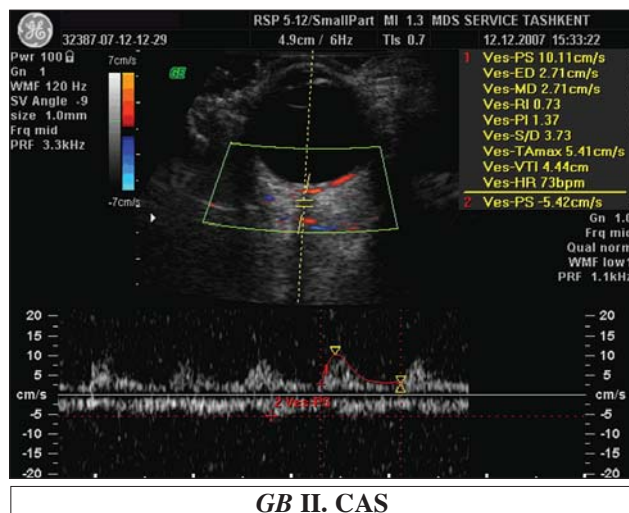
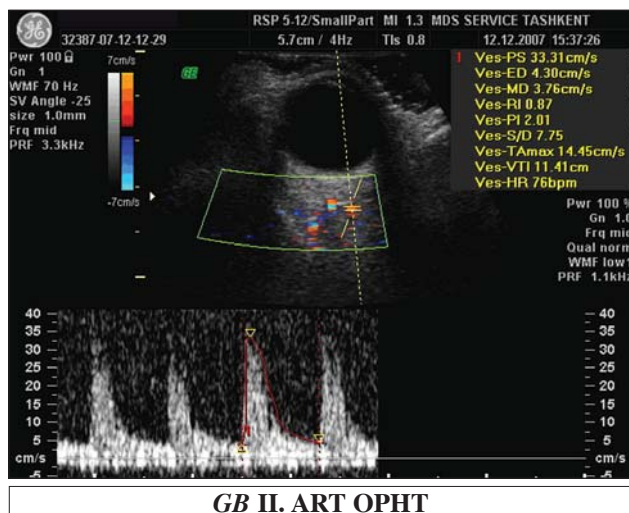
В контрольной группе острота зрения с коррекцией до лечения составила, в среднем, $0,68 \pm 0,12$; через 10 дней после лечения — $0,75 \pm 0,06$ (повышение остроты зрения на 10,3 %), через 1 мес — $0,72 \pm 0,08$ (на 5,9 % выше исходной), через 3 мес — $0,70 \pm 0,11$ (на 3 % выше исходной).

Компьютерная периметрия в контрольной группе выявила умеренное снижение пороговой чувствительности сетчатки при центральном тестировании у 15 больных, легкое снижение — у 10 и нормальную чувствительность — у 5 больных. Через 3 мес наблюдалось повышение световой чувствительности сетчатки только у 5 пациентов — умеренное снижение порога чувствительности перешло в легкое.

Улучшение зрительных функций в результате лечения в основной группе соответствовало положительной динамике показателей УЗДГ, которая, как простой неинвазивный и доступный метод исследования, получила в последнее десятилетие широкое распространение в офтальмологии. Доказана ее эффективность в диагностике разных патологических состояний органа зрения. В частности, показана взаимосвязь между состоянием гемодинамики глазного яблока и показателями интракраниального мозгового кровообращения, которые нарушаются, например, при АГ [7] (рис. 3). В нашем исследовании мы анализировали максимальную систолическую скорость кровотока (ССК) и индекс резистентности (IR) в глазничной артерии, в центральной артерии сетчатки, задних коротких

Динамика остроты зрения больных с АГ с гипертонической ангиоретинопатией

Группа	Острота зрения			
	до лечения	через 10 дней	через 1 мес	через 3 мес
Контрольная	$0,68 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,08$	$0,70 \pm 0,11$
Основная	$0,75 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,03$ ^{1)*, 2)*}	$0,91 \pm 0,05$ ^{1)*, 2)*}	$0,90 \pm 0,11$ ^{1)*}



цилиарных артериях и центральной вене сетчатки (табл. 3).

При проведении исследования у всех пациентов основной группы было выявлено достоверное снижение ССК по сравнению с нормальными показателями в данной возрастной группе и увеличение *IR* во всех исследуемых кровеносных сосудах. Офтальморетинальный коэффициент был снижен до 0,82. Через 3 мес после проведенного лечения в основной группе наблюдалась нормализация гемодинамических показателей (достоверное повышение максимальной ССК и достоверное снижение *IR* во всех исследуемых сосудах) и повышение офтальморетинального коэффициента до $0,98 \pm 0,02$.

В контрольной группе изменение исследуемых параметров кровотока было аналогичным основной группе. УЗГД выявила достоверное снижение максимальной ССК и повышение *IR* в исследуемых сосудистых стволах, снижение офтальморетинального коэффициента до 0,93.

Через 3 мес после проведенной гипотензивной терапии в сочетании с инъекциями актовегина на-

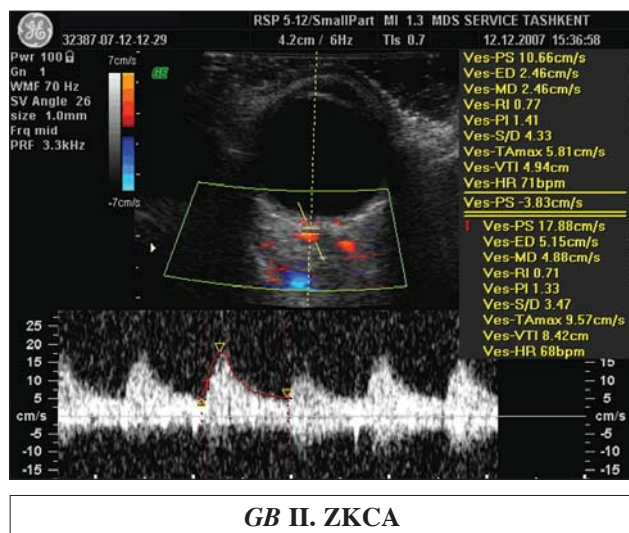


Рис. 3. Цветовое доплеровское картирование сосудов сетчатки у пациентки В. (63 года) с АГ II стадии

блюдалась тенденция к повышению максимальной ССК и некоторому снижению *IR*, но разница гемодинамических показателей была статистически недостоверной (см. табл. 3).

Таблица 3

Влияние терапии на динамику показателей гемодинамики глазного яблока

Параметр кровотока		Норма	До лечения		Через 3 мес после лечения	
			контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
ГА	<i>V_s</i> , см/с	39,4–41,07	36,8±1,6	36,1±1,1	37,9±1,2	38,4±0,8 ^{1)*}
	<i>IR</i>	0,71–0,75	0,77±0,04	0,76±0,02	0,70±0,03	0,70±0,02*
ЦАС	<i>V_s</i> , см/с	12,5–19,7	9,1±0,4	9,1±0,3	9,1±0,4	11,1±0,6 ^{1)*, 2)*}
	<i>IR</i>	0,67–0,73	0,82±0,01	0,84±0,01	0,76±0,03*	0,71±0,04 ^{1)*, 2)*}
ЗКЦА	<i>V_s</i> , см/с	13,35–14,63	12,3±0,7	12,1±0,3	12,4±0,4	13,1±0,2 ^{1)*, 2)*}
	<i>IR</i>	0,64–0,70	0,78±0,01	0,77±0,01	0,78±0,02	0,70±0,01 ^{1)*, 2)*}
ЦВС	<i>V_s</i> , см/с	4,5–7,9	3,8±0,2	3,5±0,3	4,1±0,2	4,1±0,2 ^{1)*}

Примечание. ГА — глазничная артерия; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии; ЦВС — центральная вена сетчатки

Выводы

Таким образом, исследование КЖ, проведенное с помощью разработанной авторами на основе стандартизированных опросников SF-36 и VF-16 анкеты, показало, что неэффективно леченная АГ в пожилом возрасте приводит к дискомфорту зрительных ощущений, ухудшению субъективного самочувствия и снижению КЖ этих больных. Данные дополнительных инструментальных офтальмологических исследований — статической компьютерной периметрии и УЗДГ сосудов сетчатки у пожилых пациентов с АГ позволяют отнести их к группе риска с вероятным снижением зрительных функций, вплоть до потери зрения. В то же время включение кортексина в комплексное лечение больных с АГ пожилого и старческого возраста с имеющимися изменениями на глазном дне значительно повышает и стабилизирует КЖ и качество зрения, предупреждая развитие инвалидности и способствуя социальной адаптации этой группы пациентов.

Литература

1. Аветисов Э. С., Бочкарева А. А., Пучковская Н. А. и др. Офтальмогериярия. АМН СССР. М.: Медицина, 1982.
2. Глезер М. Г. Комбинированная антигипертензивная терапия — залог успеха в достижении цели // В кн.: Гериатрия в лекциях. Т. 2. Арх. журн. «Клин. геронтол.» 2001–2004 гг. М.: Ньюдиамед, 2005.
3. Киселева Т. Н., Кошечкина О. П., Будзинская М. В. и др. Значение цветового доплеровского картирования в диагностике окклюзионных поражений вен сетчатки // Вестн. офтальмол. 2006. № 5. С. 4–6.
4. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998.
5. Курбанов Р. Д., Мамутов Р. Ш., Умаров Р. Т. Состояние кардиологической службы республики Узбекистан на современном этапе // Кардиол. Узбекистана. 2007. № 4. С. 110–112.
6. Либман Е. С., Шахова Е. В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // В кн.: Матер. VII съезда офтальмологов России. М., 2000. С. 209–214.
7. Морозов В. И., Яковлев А. А. Фармакотерапия глазных болезней (справочник). М.: Медицина, 2004.
8. Мошетова Л. К. Орган зрения при артериальной гипертонии // В кн.: Терапевтическая офтальмология / Под ред. М. Л. Краснова, Н. Б. Шульпиной. М.: Медицина, 1985. С. 437–450.
9. Нестеров А. П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни // Рус. мед. журн. 12 ноября 2001 г. Т. 2. № 4. С. 131–134.
10. Пузин С. Н., Гришина Л. П., Храмов И. С. Инвалидность как геронтологическая проблема. М., 2003.
11. Рыжак Г. А. Безопасность пептидных биорегуляторов природного происхождения. СПб.: Бояныч, 2002.
12. Танковский В. Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: 4-й филиал Воениздата, 2000.
13. Трофимова С. В., Максимов И. Б., Нероев В. В. Регуляторное действие пептидов. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2004.
14. Ушкалова Е. А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства актовегина у кардиологических больных // Трудный пациент. 2005. № 3. М.: Изд-во РУДН. С. 20–24.
15. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
16. Khavinson V. Kh. Tissue-specific effect of the peptides // Bull. experim. Biol. Med. 2001. Vol. 132. № 2. P. 807–808.
17. Yao J. S. T., Pearce W. H. Arterial Surgery. Management of Challenging Problem. Stamford, 1996.
18. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.
19. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 625–632

S. V. Trofimova¹, L. E. Atahanova², E. P. Ahmedova³

BIOREGULATING THERAPY AND LIFE QUALITY IN AGED PATIENTS WITH HYPERTONIC ANGIORETINOPATHY

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg, 197110 Russia; e-mail: svetlana@gerontology.ru; ² Tashkent Doctors Postgraduate Institute, 51 Parkentskaya ul., Tashkent 700007, Uzbekistan; ³ Republic Specialization Cardiology Center, 4 ul. Murtazaeva, Tashkent 700052, Uzbekistan; e-mail: elvira_faruhovna@mail.ru

The researches data of influence of vascular impair of a retina in aged patients with arterial hypertension (AH) on their life quality (LQ) are given in the article. The questionnaires «The Scale of an estimation of life quality», SF-36 and VF-16 in authors updating were used. Ultrasonic dopplerography of retina vessels in patients with hypertonic angioretinopathy showed the authentic decrease of maximal systolic speeds of a blood-groove of an orbital artery, increase in its index of resistance and decrease of ophthalmic-retinal factor in comparison with normal parameters in the given age group. The studying of the comparative analysis of change of LQ and visual functions of aged patients with hypertonic angioretinopathy under adding to complex hypotensive therapies the Cortexin (the basic group, 28 people) and Actovegin (control group, 30 people) was held.

As a result of treatment disappearance or reduction of visual discomfort and improvement of the emotional condition of 61 % of patients of the basic group and 36 % of patients of control group were marked. Improvement of LQ and subjective quality of eyesight correlated with improvement of visual functions.

Thus, the researches enable to include people of elderly and senile age with AH into group of risk with probable decrease in visual functions; inclusion the neuro-protector cortexin in complex treatment of elderly and senile patients with AH and changes in eye-bottom considerably raises and stabilizes LQ and quality of eyesight of these patients.

Key words: arterial hypertension, hypertonic angioretinopathy, quality of life

И. Е. Бадалянц

КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ВETERANОВ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн, 443063 Самара, ул. 22 Партсъезда, 43;
e-mail: hosp@smr.ru

Представлены результаты исследования, определившие ряд особенностей в развитии и течении некоторых заболеваний, характерных для ветеранов, перенесших в годы Великой Отечественной войны черепно-мозговые травмы и ранения разной локализации, а также лиц того же возраста, не являвшихся участниками Великой Отечественной войны и не имевших в анамнезе травм головного мозга и ранений. У ветеранов выявлено более раннее развитие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза. Выделены основные интеркуррентные заболевания у лиц старших возрастных групп. Выявлены некоторые группы психопатологических синдромов, наблюдавшихся у лиц пожилого и старческого возраста и долгожителей.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз, ветераны Великой Отечественной войны

Проблема атеросклероза, в связи с продолжающимся ростом заболеваемости и смертности от его осложнений, остается одной из самых актуальных в современной клинической медицине. В ежедневной клинической практике нередко приходится встречаться с больными атеросклерозом, перенесшими в прошлом боевые травмы. Большой интерес представляют особенности возникновения заболеваний внутренних органов у инвалидов и участников Великой Отечественной войны, большинство из которых на фронте подвергались длительному воздействию отрицательных эмоций, а часть из них перенесла острые физические (контузии, ранения) и психические травмы [26].

По статистическим данным, в 1941–1945 гг. около 90% военнослужащих имели черепно-мозговые травмы (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести [11, 27]. В военный период исследователями был накоплен большой фактический материал, предоставивший многочисленные клинические данные о развитии артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых нарушений (кардиалгий, мерцательной аритмии, ангиоспастических заболева-

ний конечностей) у лиц, перенесших ЧМТ [15, 18, 22, 28]. Клинические наблюдения с достаточным основанием позволяют считать ее одним из наиболее весомых факторов риска раннего развития атеросклероза [2, 3, 6, 18, 21, 23, 25]. Так, в анамнезе больных со стенокардией ЧМТ, по данным многих исследователей, выявляется в 12–45% случаев [8, 14, 19]. У больных с инфарктом миокарда (ИМ) указания на перенесенную в прошлом ЧМТ выявлены в 17,5–30% случаев [24, 29].

Еще чаще ЧМТ обнаруживают в анамнезе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с гипертонической болезнью. Так, В. А. Безбородько и соавт. [4] обнаружили закрытую ЧМТ в анамнезе 68% таких больных. С. А. Кейзер (1949) [16] полагает, что коммоция и контузия головного мозга в некоторых случаях могут служить этиологической причиной развития гипертонической болезни. Клиническая картина, течение и исход коммоционно-контузионной гипертонии, по мнению автора, ничем не отличаются от таковых при эссенциальной гипертонии, имеют единый патогенез и различаются только этиологией.

Б. П. Кушелевский и Т. Г. Ренева [18], изучавшие гипертоническую болезнь у больных, перенесших закрытую ЧМТ, приводят (как одну из особенностей) частое сочетание ее с распространенным и прогрессирующим атеросклерозом у лиц относительно молодого возраста при непродолжительном течении у них гипертонической болезни. При патологоанатомических исследованиях обнаруживали обширные дегенеративные изменения преимущественно в клетках ядерных образований ствола мозга при относительной сохранности клеточных элементов коры полушарий. Авторы считают, что эти факты подтверждают связь развития гипертонической болезни и атеросклероза с перенесенной травмой головного мозга. Многие

исследователи, изучавшие отдаленные последствия закрытой ЧМТ, указывают также на то, что развитие атеросклероза у данного контингента больных часто приводит к быстрой потере трудоспособности [1, 5, 13, 30, 31].

К середине 50–60-х гг. XX в. в лечебно-профилактические и экспертные учреждения СССР все чаще стали обращаться участники Великой Отечественной войны в возрасте 45–50 лет, перенесшие на фронте закрытую ЧМТ или воздушную контузию. Посттравматический период, как правило, протекал у них почти с полной компенсацией психоневрологических нарушений и высокой социально-трудовой адаптацией. Однако в пожилом возрасте или несколько ранее у них наступало прогрессивное ухудшение состояния с резким снижением или потерей трудоспособности. Возникла потребность в диагностической квалификации этого ухудшения и его возможной патогенетической связи с перенесенной в годы войны ЧМТ [7].

В это же время появилось много работ, специально посвященных изучению сосудистой патологии отдаленного периода военной ЧМТ. Так, В. М. Банщикова [2], на основании результатов обследования 504 больных с ранним церебральным атеросклерозом и частого обнаружения в анамнезе у них закрытой ЧМТ, считает ее одним из predisposing факторов церебрального атеросклероза.

На основании результатов изучения 1000 случаев последствий закрытой ЧМТ и 585 случаев воздушной контузии Н. К. Боголепов [5] пришел к выводу, что травматический процесс часто вызывает сосудистые заболевания головного мозга, в том числе и церебральный атеросклероз.

Г. К. Заиров [12] изучил историю болезни 220 больных в возрасте 30–65 лет, перенесших ЧМТ давностью 16–32 года. Сосудистые заболевания (АГ и атеросклероз) возникали у них, в среднем, через 6–20 лет, возраст больных в это время был в пределах 31–50 лет. По мнению автора, травматическую болезнь головного мозга в одинаковой степени можно рассматривать и как predisposing фактор, и как причину возникновения АГ и церебрального атеросклероза.

Раннее возникновение атеросклероза у людей, перенесших закрытую ЧМТ, обнаружил и А. И. Ковшило [17], который провел обследование 144 больных. У 40 из них обнаружены проявления церебрального атеросклероза, причем возраст пациентов с начальными проявлениями атеросклероза

был 50–56 лет, а с выраженными проявлениями — 55–65 лет.

К аналогичным выводам приходят некоторые авторы [10, 20], изучавшие сосудистые расстройства у лиц в отдаленном периоде закрытой ЧМТ. Так, пациентов, страдающих сосудистыми заболеваниями, в группе больных с последствиями закрытой травмы мозга было 34 %, а в контрольной, где больные не имели травмы мозга, — 22,5 %.

D. Hilton-Jones, C. P. Warlow [31] при исследовании причин раннего развития инсульта обнаружили большую группу факторов риска, среди которых в 22 % случаев выявлялась предшествующая ЧМТ. При этом они подчеркивают, что нередко имел место значительный временной интервал между первичной травмой и сроками развития инсульта.

Тем не менее, авторы, проводившие исследования в первые годы после Великой Отечественной войны, не наблюдали ни раннего начала, ни тяжелого течения церебрального атеросклероза у лиц, перенесших закрытую ЧМТ [9, 34].

Другие авторы вообще относятся с сомнением к тому, что закрытая травма мозга может ускорить развитие церебрального атеросклероза [32, 33]. Так, O. E. Lund [33] описывает секционированные наблюдения, включавшие 20 случаев проникающих ранений и 20 случаев закрытых травм мозга. В материале автора выделены две возрастные группы — молодого (17–19 лет) и пожилого (50–73 года) возраста. Давность травмы составляла от 3 до 12 лет. Автор подчеркивает, что ни в одном из наблюдений у лиц молодого возраста не было обнаружено атеросклеротических поражений мозговых сосудов, даже при обширных и глубоких повреждениях и ранениях мозга. Среди лиц пожилого возраста выявлены умеренно выраженные атеросклеротические поражения сонных, средних мозговых и основной артерий.

За 60-летний период, прошедший после Великой Отечественной войны, коренным образом изменился возрастной состав ее участников, которые достигли пожилого и старческого возраста. Это привело к изменению структуры заболеваемости, в которой преобладающее значение имеют атеросклероз, АГ, ИБС. Развитие цереброваскулярной патологии в отдаленном периоде поставило перед исследователями новый вопрос: как соотносится эта возрастная патология с сосудистыми нарушениями раннего периода травмы.

Таким образом, проблема отдаленных последствий черепно-мозговой травмы у человека в на-

стоящее время приобрела также значительную гериатрическую актуальность.

Обобщая изученные литературные данные, можно прийти к заключению, что развитие сосудистой патологии у лиц, перенесших ЧМТ, является сложным процессом. Поэтому не случайны противоречия в результатах, полученных разными авторами. Отдельные авторы обследовали сильно различающиеся по клиническим характеристикам, возрасту, травмам мозга, тяжести и давности заболевания контингенты больных. В большинстве случаев упомянутые работы охватывали сравнительно небольшие сроки наблюдений, не включавшие отдаленных этапов заболевания 50–60-летней давности. Практически отсутствуют сравнительные статистические исследования этих групп участников войны.

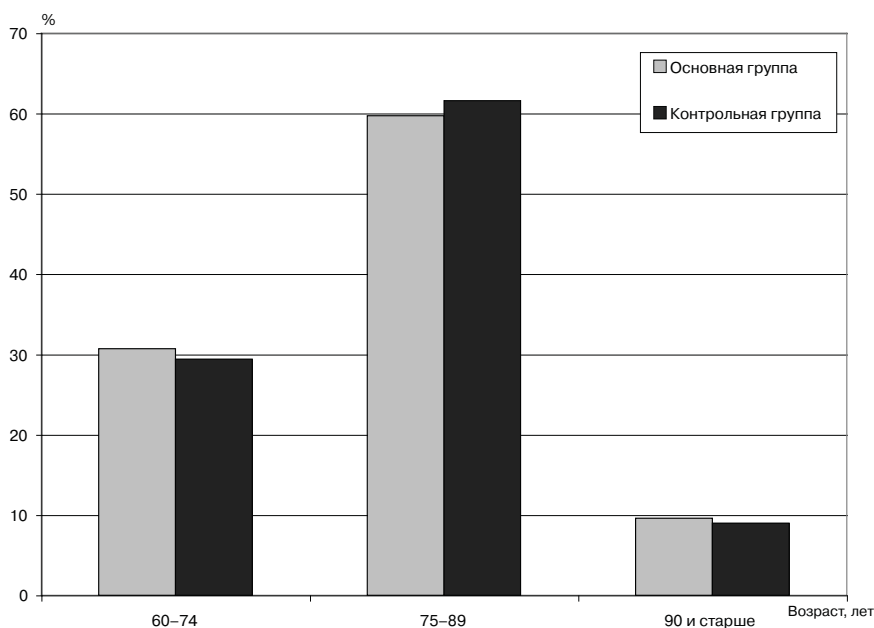
Материалы и методы

Обследовали 300 участников и инвалидов Великой Отечественной войны (основная группа), находившихся в период 2000–2003 гг. на стационарном лечении в терапевтических отделениях Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн, перенесших в годы войны закрытую ЧМТ или воздушную контузию, а также имевших ранения разной локализации. В этой группе были исследованы частота и сроки возникновения ИБС, церебрального атеросклероза и АГ. Полученные данные были сопоставлены с частотой клинических проявлений атеросклероза у 300 лиц пожилого и старческого возраста, не являвшихся участниками и инвалидами Великой Отечественной войны и не имевших в анамнезе травм головного мозга и ранений (контрольная группа). Возрастные параметры определяли согласно классификации ВОЗ. Обследованные больные были разделены на три возрастные группы: 1-я — пожилые (60–74 года); 2-я — престарелые (75–89 лет); 3-я — долгожители (90 лет и старше). Основная и контрольная группы имели сходные возрастные характеристики (рисунк).

Основную массу больных в обеих группах составляли лица от 75 до 89 лет: в основной — 179 человек (59,7%), в контрольной — 185 (61,6%). Лиц пожилого возраста в основной группе было 92 (30,7%), а в контрольной — 88 человек (29,4%). Пациентов 90 лет и старше было 29 (9,6%) и 27 (9,0%), соответственно. Средний возраст обследованных пациентов в основной группе был $82,3 \pm 2,5$ года, в контрольной — $81,9 \pm 3,3$ года.

Все участники и инвалиды Великой Отечественной войны имели периферические ранения разной локализации (202 человека; 67,3%) или ЧМТ военного времени (98 человек; 32,7%). У пациентов основной группы ранения распределялись следующим образом: ног — 86 (42,6%); рук — 71 (35,1%); грудной клетки — 29 (14,3%); брюшной полости — 12 (6,0%); таза — 4 (2,0%). Преобладающим видом травмы в наших наблюдениях была воздушная контузия (67 человек; 68,3%), являвшаяся характерной ЧМТ военного времени; ушибы мозга были у 31 (31,7%) пациента. Воздушная контузия в 17 (9,1%) случаях сочеталась с одновременным осколочным ранением черепа. При травме взрывной волной пострадавшие часто получали дополнительные механические травмы головы. Таким образом, ЧМТ военного времени часто были тяжелыми комбинированными поражениями головного мозга. Типичными проявлениями острого периода воздушной контузии была утрата сознания длительностью от нескольких минут до нескольких часов, головные боли, головокружения, звон в ушах, нарушение слуха, речи, наличие судорожных припадков после травмы. Следует отметить, что получение объективных данных, касающихся острого периода травмы, в ряде случаев было затруднено из-за отсутствия медицинских сведений. При этом представления о тяжести травмы давали также факты эвакуации пострадавших в госпитали тыла, демобилизация по болезни, получение инвалидности в первые послевоенные годы. Боевые травмы часто осложнялись влиянием разных отягощающих факторов. К ним относятся нервно-психическое перенапряжение, интоксикации отравляющими веществами, ожоги, обморожения, кровопотери и др.

Средний возраст пациентов к моменту травмы составлял $23,6 \pm 2,1$ года. Все больные были подвергнуты тщательному клиническому наблюдению, проводился подробный сбор анамнеза болезни, включающий жалобы пациента, проявления и развитие болезни



Распределение пациентов по возрасту

Первичное выявление сосудистых заболеваний у пациентов основной и контрольной групп

Возраст, лет	ИБС				Церебральный атеросклероз				АГ			
	основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
30–39	–	–	–	–	–	–	–	–	5	1,6	–	–
40–49	28	9,3	12	4,0	–	–	–	–	21	7,0	9	3,0
50–59	54	18,0	36	12,0	38	12,7	17	5,7	45	15,0	23	7,6
60–69	188	62,7	190	63,3	146	48,7	168	56,0	32	10,6	30	10,0
70–80	30	10,0	62	20,7	116	38,6	115	38,3	10	3,3	7	2,3

от начала и до момента обследования. Объективная оценка состояния больного включала обследование соматического статуса с привлечением терапевта, невролога, психотерапевта.

Результаты и обсуждение

Так, все пациенты страдали ИБС, церебральным атеросклерозом, но средний возраст возникновения ИБС в основной группе был 53,4 года, в контрольной — 56,8 года. Средний возраст выявления церебрального атеросклероза в основной группе 55,9 года, а в контрольной — 63,1 года. АГ выявляли достоверно чаще ($p < 0,05$) у участников и инвалидов Великой Отечественной войны — 113 (37,6%), по сравнению с контрольной группой — 69 (23%). Это свидетельствует о значении контузионных механизмов в развитии АГ отдаленного периода. Средний возраст возникновения АГ в основной группе 39,1 года, в контрольной — 42,9 года (табл. 1).

Таким образом, развитие сосудистых заболеваний у участников и инвалидов Великой Отечественной войны наблюдали на 3–8 лет раньше, чем в контрольной группе. С целью изучения первичного возникновения сосудистых катастроф из первоначального количества наблюдений нами

отобрано 194 пациента основной и 173 контрольной группы, в анамнезе которых были инфаркты миокарда (ИМ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), табл. 2.

Как показали наши наблюдения, достоверных различий частоты возникновения ОНМК и ИМ не выявлено. Важно отметить, что средний возраст, в котором возникали ОНМК у больных основной группы, — 58,3 года, в контрольной — 63,8 года. Средний возраст, в котором возникали ИМ у больных основной группы, — 57,5 года, в контрольной — 62,7 года. Так, возраст пациентов основной группы при возникновении сосудистых катастроф был на 3–5 лет меньше, чем в контрольной. К 60 годам в организме человека происходит инволюционная и функциональная перестройка, что выражается в появлении нескольких хронических заболеваний у пожилого человека (3–5 нозологических форм). В течение каждых последующих 10 прожитых лет прибавляется еще одно–два заболевания. У всех обследованных нами пациентов отмечался сложный полиморбидный фон. Наиболее частыми интеркуррентными заболеваниями были болезни почек и предстательной железы (95%), опорно-двигательного аппарата (93%), органов дыхания (80%), желудочно-кишечного тракта

Первичное возникновение сосудистых катастроф у пациентов основной и контрольной групп

Возраст, лет	ИМ				ОНМК			
	основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
30–39	–	–	–	–	–	–	–	–
40–49	2	1,7	–	–	–	–	–	–
50–59	12	10,1	–	–	5	6,5	2	3,3
60–69	53	44,9	32	29,0	41	53,9	23	38,3
70–80	51	43,2	78	70,1	30	39,4	35	58,3

(48%). При распределении пациентов основной и контрольной групп по клиническим вариантам ИБС отмечено, что стенокардия разных функциональных классов выявлялась у 100% больных, но по тяжести она отличалась. Так, у инвалидов и ветеранов Великой Отечественной войны стенокардия напряжения ФК III и IV встречалась чаще, а ФК I и II — реже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Болевой синдром при стенокардии у больных основной группы отличался большим разнообразием и интенсивностью, чаще наблюдалась зависимость от метеоусловий и психоэмоционального напряжения, чаще сопровождалась эмоциональной окраской. Эта особенность субъективной симптоматики затрудняла оценку тяжести стенокардии данной категории больных. Изменения на электрокардиограмме у больных основной группы наблюдались в 96% случаев, а у пациентов контрольной группы — в 95%. Эти изменения выражались в наличии признаков гипертрофии левого желудочка сердца, нарушений ритма и проводимости сердца, очагово-рубцовых изменений миокарда, наличии признаков ишемии и диффузно-дистрофических изменений. В обеих обследованных группах III стадия дисциркуляторной энцефалопатии диагностирована чаще, чем первая. Однако у инвалидов и ветеранов Великой Отечественной войны частота III стадии дисциркуляторной энцефалопатии была значительно больше, а частота I стадии меньше, чем у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Анализ субъективной симптоматики показал (табл. 3), что неврологические жалобы в обеих группах были однотипны и выражались в дисциркуляторных расстройствах (головная боль, головокружение, шум в голове, ушах), мнестических (забывчивость) и эмоциональных нарушениях (раздражительность,

плохой сон, плаксивость). Однако у участников и ветеранов Великой Отечественной войны разного возраста жалобы на головокружение, шум в голове и ушах, забывчивость, повышенную раздражительность встречались чаще, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Следует отметить также обилие жалоб и настойчивость в их предъявлении у больных основной группы. У этих пациентов наблюдалось большее постоянство головных болей, частая зависимость их от изменения погоды. Нарушение сна выражалось в затруднении засыпания, в кратковременности и прерывности сна, иногда в кошмарных сновидениях. Пациенты 90 лет и старше отмечали выраженную плаксивость. Она наблюдалась часто при просмотре фильмов, расспросе анамнеза, самочувствия. У большинства пациентов наблюдалась забывчивость на текущие события.

Изучение особенностей психического состояния наблюдавшихся пациентов позволило выявить некоторые группы психопатологических синдромов (табл. 4). У 65 (27,6%) больных основной группы и 46 (19,0%) контрольной преобладали разные невротоподобные нарушения, включавшие астенический, депрессивный и тревожный компоненты. В 8,5% (20 ветеранов Великой Отечественной войны) и 9,5% (23 пациента контрольной группы) случаев они обуславливали развитие астенодепрессивного синдрома, который характеризовался сниженным фоном настроения, быстрой истощаемостью, раздражительностью, плаксивостью. У некоторых больных в структуре депрессивных состояний преобладал адинамический компонент в виде вялости, заторможенности, элементов апатии. Для этих состояний был характерен низкий уровень интеллектуальной

Таблица 3

Частота и характер субъективных неврологических симптомов

Жалоба	Основная группа						Контрольная группа					
	60–74 года		75–89 лет		90 лет и старше		60–74 года		75–89 лет		90 лет и старше	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Головная боль	21	17,2	112	15,9	29	15,2	20	22,7	85	14,2	27	16,6
Головокружение	19	15,5	118	16,8	28	14,7	10	11,3	120	20,1	23	14,1
Шум в голове, ушах	10	8,2	65	9,2	22	11,5	8	9,0	54	9,0	20	12,3
Снижение памяти	12	9,8	89	12,6	22	11,5	6	6,8	78	13,0	20	12,3
Повышенная раздражительность	17	13,9	144	20,5	20	10,5	13	14,7	80	13,4	12	7,4
Плохой сон	12	9,8	62	8,8	18	9,4	10	11,3	50	8,3	15	9,2
Плаксивость	–	–	–	–	22	11,5	–	–	–	–	18	11,1
Повышенная утомляемость	31	10,6	112	15,9	29	15,2	21	23,8	130	21,7	27	16,6

Характер психопатологических синдромов у обследованных больных

Психопатологический синдром	Основная группа						Контрольная группа					
	60–74 года		75–89 лет		90 лет и старше		60–74 года		75–89 лет		90 лет и старше	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Неврозоподобный	12	66,6	48	45,2	5	16,6	8	53,3	32	42,6	6	26,09
Астенодепрессивный	2	11,1	15	14,1	3	10,0	4	26,6	15	20,0	3	13,0
Астеноипохондрический	2	11,1	12	11,3	3	10,0	2	13,3	9	12,0	1	4,3
Эксплозивный	2	11,1	5	4,7	1	3,3	1	6,6	5	6,6	1	4,3
Психоорганический	–	–	26	24,5	18	60,0	–	–	14	18,6	12	52,1

активности. Астеноипохондрический синдром — 15 (6,3 %) наблюдений в основной группе и 21 (8,7 %) в контрольной — характеризовался повышенной фиксацией внимания на разнообразных соматических ощущениях, при этом в структуре синдрома выявлялся также фобический компонент. Ипохондрической фиксации способствовали разнообразные вегетососудистые пароксизмы. В структуре эксплозивных (психопатоподобных) нарушений — 54 (23,0 %) пациента основной группы и 64 (26,5 %) контрольной — с большим постоянством встречались эксплозивные реакции. Обычно их выявляли на фоне заметных характерологических изменений личности. Эмоциональные нарушения у данных больных отличались значительной напряженностью аффективных реакций, вспыльчивостью, агрессивностью, конфликтностью. Чаще всего в основной и контрольной группах встречался психоорганический синдром (34,5 и 36,3 %, соответственно), ведущее место в структуре которого занимали интеллектуально-мнестические нарушения. Психическое состояние этих больных характеризовалось замедленностью интеллектуальных процессов, обстоятельностью мышления и речи, заметными мнестическими расстройствами, снижением критических способностей.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают общность многих патогенетических механизмов травматической болезни и атеросклероза, что подтверждает повышенный риск возникновения атеросклероза у лиц, перенесших закрытую ЧМТ. С другой стороны, присоединение атеросклеротического процесса может приводить к декомпенсации ранее компенсированной травматической болезни головного мозга. Сочетание двух патологических процессов придает своеобразие клинической картине атеросклероза и может изменить его течение, что усложняет оценку тяжести и прогноза данного заболевания, выбор

рациональной терапевтической тактики и последующей реабилитации.

Выводы

Послевоенная нозология характеризуется ранним развитием атеросклероза и АГ, персистированием и нарастанием тяжести последствий боевой травмы и заболеваний, полученных на фронте, формированием полиморбизма и возникновения, таким образом, синдрома взаимного отягощения.

Необходимо проводить научно-практические изыскания, включающие в себя использование современных диагностических программ, достоверно выявляющих особенности и тяжесть проявлений терапевтических форм атеросклероза, разработку и внедрение эффективных лечебных, реабилитационных и профилактических стандартов с обязательным параллельным мониторингом их эффективности. Внедрение этих программ и их совершенствование могут быть реализованы в условиях работы госпиталей для ветеранов войн.

Полученные материалы позволяют разработать программы профилактики атеросклероза у военнослужащих, получивших боевые ранения в современных антитеррористических операциях и локальных военных конфликтах.

Литература

1. Банщиков В. М. Диагностика раннего церебрального атеросклероза по данным клинического изучения и отдаленного катамнеза и вопросы профилактики // В кн.: Психические нарушения при атеросклерозе сосудов головного мозга. М., 1960. С. 34–38.
2. Банщиков В. М. К проблеме патогенеза церебрального атеросклероза с психическими нарушениями // Вопр. клин. психиатр. М., 1964. С. 85–103.
3. Банщиков В. М., Шибанов Н. М. Психические расстройства в отдаленном периоде закрытой травмы головного мозга. М., 1974.
4. Безбородько В. А., Мизгалова И. И., Зритнева Н. А. Особенности течения некоторых заболеваний у инвалидов

Отечественной войны, перенесших черепно-мозговую травму // Врач. дело. 1980. № 6. С. 90–93.

5. Боголепов Н. К. К клинике отдаленных последствий травмы головного мозга // Пробл. сосудистой психиатр. М., 1961. С. 5–26.

6. Боголепов Н. К., Гусев Е. М., Бурд П. С. Врачебно-трудовая экспертиза при заболеваниях нервной системы // Учеб.-метод. пособие. М., 1977.

7. Величко О. А. Особенности течения церебрального атеросклероза в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы применительно к задачам врачебно-трудовой экспертизы // В кн.: Актуальные проблемы врачебно-трудовой экспертизы, социально-трудовой реабилитации и пенсионного обеспечения. М., 1981. С. 24–31.

8. Виноградов Ю. В. О влиянии коммоционно-контузионного фактора на развитие и течение коронарной болезни // Тр. Воронеж. гос. мед. ин-та. Воронеж, 1957. Т. 29. С. 67–68.

9. Волынский З. М., Соловьева В. С. Гипертоническая болезнь у молодых людей. Л., 1965.

10. Воробейчик Н. А. Особенности гипертонической болезни в военном и послевоенном периодах в Ленинграде: Автореф. дис. докт. мед. наук. Минск, 1971.

11. Гольман С. В. Закрытая травма черепа // В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М., 1950. Т. 4. С. 189–234.

12. Заиров Г. К. Сосудистые заболевания в отдаленном периоде травматической болезни головного мозга с психическими нарушениями: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1965.

13. Зингерман Л. Я. Артериальная гипертония при закрытой травме головного мозга // Врач. дело. 1969. № 11. С. 150–151.

14. Ильинский В. Г. О преморбидном функциональном состоянии центральной нервной системы у больных коронарным атеросклерозом с явлениями грудной жабы // Тер. арх. 1960. Т. 32. № 4. С. 3–8.

15. Истманова Т. С. Об изменениях кровяного давления и ритма сердца при закрытых травмах черепа // Сов. мед. 1948. № 3. С. 60–68.

16. Кейзер С. А. К вопросу о клинике и патогенезе коммоционно-контузионной гипертонии: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1949.

17. Ковшило А. И. Сосудистые нарушения в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы (по данным клинко-роэнцефалографического исследования): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1968.

18. Кушелевский Б. П., Ренева Т. Г. Закрытая травма мозга в этиологии и патогенезе атеросклероза // Казан. мед. журн. 1973. № 5. С. 61–62.

19. Лауфер М. Я. Сочетанный коронароцеребральный синдром у больных ишемической болезнью сердца: Дис. докт. мед. наук. Тюмень, 1972.

20. Листицкая Ф. М. Сосудистые расстройства и сосудистые заболевания при отдаленных последствиях закрытых черепно-мозговых травм: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1968.

21. Мелехов Д. Е. К вопросу о прогрессирующем течении последствий закрытой черепно-мозговой травмы в отдаленном периоде // Журн. невропатол. и психиатр. 1976. Т. 76. № 9. С. 1342–1347.

22. Мясников А. Л., Кроль А. Ф., Ермолова И. В., Вязовая Е. С. Патогенез гипертонической болезни // Сов. мед. 1949. № 2. С. 1–5.

23. Селиванова И. А. Материалы к изучению стенокардии у перенесших закрытую травму мозга: Дис. канд. мед. наук. Свердловск, 1964.

24. Старчевский В. С., Перфилов Г. Н. Психическое перенапряжение, травмы головы и алкоголизм у больных инфарктом миокарда // Нейрохир. и нейрофизиол. Харьков. 1973. Т. 51. С. 127–129.

25. Столяров Г. В. Клинико-статистические данные о больных церебральным атеросклерозом с психическими нарушениями // В кн.: Психические нарушения при атеросклерозе сосудов головного мозга. М., 1960. С. 436–446.

26. Цыбуляк Г. Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. СПб.: Гиппократ, 1995. С. 197–233.

27. Чугунов С. А. Вегетативные расстройства и их динамика при закрытых травмах черепа // Воен. хир. 1941. Т. 62. № 1–2. С. 27–33.

28. Шарипов Б. И. Острые травматические повреждения головного и спинного мозга. Л., 1941.

29. Шхвацабая И. К. Ишемическая болезнь сердца. М., 1975.

30. Ciompi L. Katanestische Zangzeituntersuhung zum Alterprozess bei eimalisen Hirntraumatikern //Arbeitsmed Socialmed. Arbeitshyg. 1972. Vol. 77. S. 191–193.

31. Hilton-Jones D., Warlow C. P. Causes of the stroke in young adults // J. Neurol. 1985. Vol. 232. № 3. P. 137–143.

32. Kloss K., Scharfetter F., Twerdy K. Das Scadel-hirntrauma: Folgen, Behandlung, Begutachtung // Z. Allgemeinmed. 1972. Bd. 48. № 11. P. 540–543.

33. Lund O. E. Hirntrauma und zerebralscklerose // DMW. 1956. Bd. 24. № 81. S. 968–970.

34. Peters G. Ergebnisse vergleichender anatomisch-pathologischer und klinischer Untersuchungen an Hirngeschadigten. Stuttgart, 1962.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 633–639

I. Ye. Badalyants

CLINICAL THERAPEUTIC ASPECTS OF THE ORIGIN AND THE COURSE OF ATHEROSCLEROSIS IN THE VETERANS OF THE GREAT PATRIOTIC WAR

Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans, 43, ul. 22 Parts'ezda, Samara 443063, Russia;
e-mail: hosp@smr.ru

The article presents the results of the research defining a number of features in development and course of some diseases typical for the veterans of the Great Patriotic war who got during the war craniocerebral traumas and wounds of various localization in compare with the patients of the same age who did not participate in the Great Patriotic war and did not have either brain traumas or wounds. Earlier development of ischemic heart disease, arterial hypertension, and cerebral atherosclerosis in veterans of Great Patriotic war has been found. The main intercurrent diseases in senior age persons have been distinguished. Some groups of psychopathological syndromes observed in persons of elderly and senile age and long-livers have been revealed.

Keywords: atherosclerosis, ischemic hear disease, arterial hypertension, cerebral atherosclerosis, veterans of Great Patriotic war

И. М. Кириченко, Л. С. Козина, К. Л. Козлов

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ

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

В статье приведены данные о зависимости изменения коронарного русла, защиты организма от окислительного стресса, внутрисосудистой активации тромбоцитов и липидного обмена от возраста. Установлено, что с возрастом происходило нарастание морфологических признаков атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов и липидного обмена не зависели от возраста пациентов. С возрастом повышалась способность организма сопротивляться окислительному стрессу.

Ключевые слова: коронарография, окислительный стресс, внутрисосудистая активация тромбоцитов, липидный обмен

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире. Ишемическая болезнь сердца — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех экономически развитых странах. В настоящее время высокая заболеваемость, смертность и инвалидизация лиц трудоспособного возраста делают лечение ишемической болезни сердца одним из основных направлений деятельности здравоохранения в большинстве стран мира [2].

Все большее внимание уделяется проблемам здоровья людей гериатрического возраста, ежегодная численность которых увеличивается на 2,4% [7]. В процессе старения в артериальной системе человека происходит ряд структурных и функциональных изменений, которые в совокупности значительно ограничивают диапазон адаптационных возможностей системы кровообращения у лиц пожилого и старческого возраста.

Литературные данные последних лет указывают на то, что гиперхолестеринемия не является единственным пусковым фактором повреждения стенки сосуда. Дисфункция эндотелия происходит из-за суммарного влияния преимущественно гиперхолестеринемии, химических соединений табачного дыма, артериальной гипертензии [11, 12]. Исследования с использованием адекватных методических подходов позволили установить значение свободнорадикального окисления в патогенезе атеросклероза [4].

В физиологических условиях при интенсивном воздействии на организм химических или физических факторов многократно усиливаются процессы образования активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), адекватный ответ на которые обеспечивает стабильность сосудистой стенки и внутриклеточных структур. При нарушении механизмов антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс, приводящий к развитию патологических процессов в сосудистой стенке [6].

По мере прогрессирования атеросклероза происходит накопление липоперекисей в стенке сосуда, что приводит к ингибированию простаглицлиносинтазы, усилению пролиферации гладкомышечных клеток и увеличению риска возникновения тромбоза [4, 9]. Образование O_2^- , H_2O_2 и $HO\cdot$ приводит к окислительному стрессу и повреждению тканей посредством активации ПОЛ, что является основным механизмом развития ишемии миокарда [5].

Изменения характера кровотока, возникающие при атеросклерозе коронарных артерий, имеют большое значение для выявления локализации и распространенности поражения сосудистого русла [10]. Основное клиническое значение атеросклеротического процесса в артерии среднего диаметра (коронарной артерии) обусловлено уменьшением просвета сосуда бляшкой с формированием стеноза или ее разрывом и тромбозом сосуда. При уменьшении площади просвета венечной артерии на 75% и более коронарный кровоток обычно не может увеличиваться и удовлетворять повышенные метаболические потребности миокарда. При стенозе просвета артерии на 90% и более кровотока в коронарном русле не обеспечивает потребности миокарда в покое. Однако медленно развивающийся стеноз стимулирует развитие коллатеральных сосудов, что может предотвратить развитие острой ишемии и инфаркта миокарда [3]. Целью нашей работы явилось изучение особенностей влияния возраста на распространенность атеросклеротического процесса в коронарных артериях, а также на показа-

тели окислительного стресса, внутрисосудистой активации тромбоцитов и липидного спектра.

Материалы и методы

Обследовали 119 пациентов, имевших клинические проявления ишемической болезни сердца и направленных для выполнения коронарографии в период 2006–2007 гг. в отделение рентген-ангиографии ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА России.

У всех пациентов исследовали внутрисосудистую активацию тромбоцитов [8], изучали липидограмму и состояние защиты организма от окислительного стресса, которое определяли по совокупной оценке таких показателей сыворотки крови, как продукты ПОЛ, антирадикальная активность и общая антиокислительная активность [1].

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет анализа программы Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

Для изучения результатов были выделены три группы пациентов: 1-я — 40–59 лет ($n=45$, средний возраст $52,2 \pm 0,7$ года), 2-я — 60–74 лет ($n=56$, средний возраст $67,52 \pm 0,5$ года), 3-я — 75 лет и старше ($n=18$, средний возраст $78,78 \pm 1,1$ года).

Анализ ангиографического исследования коронарных артерий всех пациентов выявил следующие особенности. Из 119 пациентов у 18,5 % обследованных ($n=22$) не было выявлено ангиографических признаков их поражения; из них пациенты 1-й группы составили 17,8 % случаев ($n=8$), 2-й — 23,2 % ($n=13$), 3-й — 5,6 % ($n=1$).

В зависимости от распространенности поражения коронарного русла — количества коронарных артерий, вовлеченных в гемодинамически значимый атеросклеротический процесс, — пациенты распределялись следующим образом (табл. 1). Среди пациентов 1-й группы ($n=36$) в равной степени преобладало одно- и трехсосудистое поражение (в 38,9 % случаев); у 39 пациентов 2-й группы в 51,3 % случаев ($n=20$) встреча-

лось трехсосудистое поражение; среди пациентов 3-й группы ($n=16$) преобладало трехсосудистое поражение в 75 % случаев ($n=12$); изолированное однососудистое поражение не встречалось. Различие в частоте встречаемости однососудистого поражения коронарного русла достигло достоверной статистической значимости среди исследуемых групп пациентов ($p=0,013$), частота встречаемости двух- и трехсосудистого поражения достоверно не различалась.

В зависимости от степени поражения коронарного русла пациенты были распределены следующим образом. У пациентов 1-й группы изолированные стенозы более 50 % чаще встречались среди однососудистого и двухсосудистого гемодинамически значимого атеросклеротического поражения, затрагивающего бассейн левой коронарной артерии (ЛКА), — в 85,7 % случаев ($n=12$) и в 66,7 % случаев ($n=2$), соответственно. Сочетание гемодинамически значимых стенозов с окклюзиями сосудов в 60 % случаев ($n=3$) преобладало среди двухсосудистого поражения, затрагивающего бассейн левой и правой коронарных артерий (ПКА), и в 78,6 % случаев ($n=11$) — среди трехсосудистого атеросклеротического поражения. Изолированные однососудистые окклюзии были выявлены в 7,6 % случаев ($n=1$), двухсосудистые — в 33,3 % случаев ($n=1$), причем только в бассейне ЛКА.

У пациентов 2-й группы изолированные стенозы более 50 % преобладали в 60 % случаев ($n=6$) среди однососудистого гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий и в 80 % случаев ($n=4$) — среди двухсосудистого, затрагивающего бассейны ЛКА и ПКА. В равной степени встречались изолированные гемодинамически значимые стенозы и их сочетание с окклюзиями коронарных артерий среди двухсосудистого поражения с вовлечением в атеросклеротический процесс основных ветвей ЛКА (50 % случаев, $n=2$), а также среди трехсосудистого поражения (50 % случаев, $n=10$). Изолированные окклюзии были

Таблица 1

Зависимость количества коронарных артерий, вовлеченных в гемодинамически значимый атеросклеротический процесс, от возраста пациентов

Количество пораженных коронарных артерий	1-я группа, $n=45$	2-я группа, $n=56$	3-я группа, $n=18$
	% (n)	% (n)	% (n)
Однососудистое поражение	38,9 (14)	25,6 (10)	0
Двухсосудистое поражение (в бассейне ЛКА)	8,3 (3)	10,3 (4)	6,3 (1)
Двухсосудистое поражение (в бассейне ЛКА и ПКА)	13,9 (5)	12,8 (5)	18,8 (3)
Трехсосудистое поражение	38,9 (14)	51,3 (20)	75 (12)
Всего	100 (36)	100 (39)	100 (16)

Таблица 2

Состояние процесса внутрисосудистой активации тромбоцитов, защиты организма от окислительного стресса, показателей липидного спектра у пациентов разного возраста

Показатель	1-я группа, n=45	2-я группа, n=56	3-я группа, n=18
	% (n)	% (n)	% (n)
<i>Агрегация тромбоцитов</i>			
Повышенная	84,4 (38)	75 (42)	72,2 (13)
Нормальная	15,6 (7)	25 (14)	27,8 (5)
<i>Защита организма от окислительного стресса</i>			
Не нарушена	57,8 (26)	76,8 (43)	88,9 (16)
Нарушена	42,2 (19)	23,2 (13)	11,1 (2)
<i>Показатели липидного спектра</i>			
Нормальные	13,3 (6)	32,1 (18)	16,7 (3)
Дислипидемия	86,7 (39)	67,9 (38)	83,3 (15)

выявлены только при однососудистом поражении в 40 % случаев ($n=4$).

Среди пациентов 3-й группы изолированные гемодинамически значимые стенозы в 100 % случаев ($n=3$) выявлялись при двухсосудистом поражении бассейнов ЛКА и ПКА. Сочетания стенозов более 50 % с окклюзией сосуда в 100 % случаев ($n=1$) выявлялись при двухсосудистом поражении, затрагивающем бассейн ЛКА, и в 75 % случаев ($n=9$) — среди трехсосудистого поражения. Изолированных окклюзий коронарных артерий среди пациентов 3-й группы выявлено не было.

При биохимическом исследовании крови выявлены следующие особенности. У больных с ИБС в преобладающем большинстве случаев внутрисосудистая активация тромбоцитов была повышена, на что указывают показатели, приведенные в табл. 2. Нами установлено, что резервы защиты организма от окислительного стресса значимо истощены у пациентов 1-й группы, по сравнению с показателями у пациентов 2-й и 3-й групп, и более половины больных с ИБС имели признаки дислипидемии (см. табл. 2).

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением возраста происходит нарастание морфологических признаков атеросклеротического процесса в коронарных артериях; локальные гемодинамически значимые поражения либо их сочетание с окклюзией носят более распространенный характер — затрагивается большее количество основных ветвей коронарных артерий. Возраст не влияет на показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов и липидного спектра, но по мере старения улучшается способность организма сопротивляться окислительному стрессу.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. реком. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. С. 59–51.
2. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1998 году. М.: Изд-во ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 1999. С. 3–13.
3. Дзизинский А. А., Пузырев В. П. Наследственность и атеросклероз. Новосибирск: Наука, 1977.
4. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995.
5. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма // Физиол. адаптац. процессов. М.: Наука, 1986. С. 521–621.
6. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб: Наука, 2003.
7. Хрисанова Е. Н. Основы геронтологии. М.: ВЛАДОС, 1999. С. 6–7.
8. Шитикова А. С., Каргин В. Д., Белязо О. Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: Метод. реком. № 94/8. СПб., 1996. С. 10–15.
9. Dix T. A., Aikens J. Mechanism and biological relevance of lipid peroxidation initiation // Chem. Res. Toxicol. 1993. Vol. 6. № 1. P. 2–18.
10. Nakashima Y., Raines E. W., Plump A. S. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-pron sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998. Vol. 18. P. 842–851.
11. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P.115–126.
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990 // Nature. 1993. Vol. 362. P.801–809.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 640–642

I. M. Kirichenko, L. S. Kozina, K. L. Kozlov

AGE-RELATED CHANGES IN CORONARY BLOOD FLOW AND SOME BIOCHEMICAL BLOOD VALUES

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

The data obtained have shown that morphological aggravation of atherosclerosis in coronary arteries occurs with age; local hemodynamically significant lesions or their combination with occlusion are more widely spread, i.e. a greater number of basal branches of coronary arteries are affected. Age does not influence intravascular activation of platelets and lipid profile, but the ability of an organism to resist oxidative stress improves with age.

Key words: coronarography, oxidative stress, intravascular activation of platelets, lipid metabolism

*В. М. Перельмутер¹, М. В. Завьялова¹, С. В. Вторушин¹, Е. М. Слонимская¹,
Н. Г. Крицкая¹, Е. Ю. Гарбуков¹, Н. В. Литвяков¹, М. Н. Стахеева¹, Н. Н. Бабышкина¹,
Е. А. Малиновская¹, Е. В. Денисов¹, Е. С. Григорьева¹, М. С. Назаренко², С. В. Сенников⁴,
Е. П. Горева⁴, В. А. Козлов⁴, М. И. Воевода³, В. Н. Максимов³, В. А. Белявская⁵,
Н. В. Чердынцева¹*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С СОХРАНЕННОЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ И В МЕНОПАУЗЕ*

¹ ГУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН, Томск; ² ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, Томск;
³ ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; ⁴ Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск; ⁵ ФГУН ГНЦ ВБ
«Вектор», Кольцово Новосибирской обл.; e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru

В исследование включены 525 больных инфильтрирующим раком молочной железы T2-4N0-2M0-1 в возрасте 35 лет и старше. Проводили морфологическое исследование опухоли и оценку ассоциации с раком молочной железы полиморфных вариантов генов апоптоза, интерлейкинов, ферментов метаболизма стероидных гормонов, генов метаболизма фолатов, модифицирующих статус метилирования генома, генов репарации. Выявлены генетические и клинко-морфологические различия карцином молочной железы, возникающих в пре- и менопаузальном периодах. Наиболее ярко морфоклинические особенности рака молочной железы пре- и менопаузального периодов проявляются во взаимосвязи лимфогенного метастазирования с другими формами прогрессии рака, а также в связи разных форм прогрессии рака молочной железы с морфологическим вариантом строения опухоли. Обнаруженные клинко-морфологические и молекулярно-генетические особенности рака молочной железы, возникающего в пре- и менопаузальный периоды, следует учитывать при изучении механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогрессия, состояние менструальной функции, генетический полиморфизм

Согласно итогам 10-й Международной конференции экспертов в Сан-Галлене (2007), возрастная критерий (до 35 лет и 35 лет и старше) является существенным фактором, определяющим особенности течения заболевания и прогноз у больных раком молочной железы (РМЖ). С другой стороны, менопаузальный статус пациенток является важным условием для выбора гормонального лечения при комбинированной системной адъювантной терапии [4]. Рак, возникающий у пациенток 50–59

лет, называют «надпочечниковым» вариантом, а у женщин старше 60 лет — «инволютивной формой» РМЖ [3]. Считается, что РМЖ у молодых женщин обладает более агрессивным течением и характеризуется худшим прогнозом в сравнении с раком, развивающимся у пациенток старшей возрастной группы. У женщин моложе 35 лет чаще выявляются новообразования с высокой степенью злокачественности и пролиферативной активности, с более частой инвазией кровеносных сосудов и более низкой экспрессией рецепторов к стероидным гормонам в опухоли [8]. Для данной группы характерны низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости [5]. Имеются данные о том, что смертность от РМЖ у пациенток в возрасте до 50 лет составляет 32 %, а у женщин 60–69 лет — 8 % [1, 5, 20].

Наследственный РМЖ составляет не более 10 % всех случаев и чаще диагностируется у женщин репродуктивного возраста моложе 35 лет. Наследственная неполноценность систем обеспечения целостности генома связана с зародышевыми мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *p53*, *CHEK2* и *NBS1* [2, 7, 17]. Известно, что, помимо наследственных патологических мутаций, предрасположенность к РМЖ могут модифицировать вариации генов в пределах нормы — генетические полиморфизмы [11]. Спорадический РМЖ как мультифакториальное заболевание может быть в определенной степени обусловлен наличием по-

* Исследование выполнено в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ: разработка критериев риска, прогноза клинического течения и чувствительности к химиотерапии на основании выявления информативных маркеров опухоли и организма».

лиморфных вариантов патогенетически значимых генов. Есть сведения о влиянии менопаузального статуса на ассоциации полиморфизма ряда генов с РМЖ: рецептора витамина *D* (*Bsm1*), гена репарации *XRCC1* (*R399Q*, *Arg194Trp* полиморфизмы), рецептора к фактору роста фибробластов *FGFR2* (*rs2981582*) [10, 15, 18]. Указанные полиморфизмы модулируют чувствительность к РМЖ только у женщин, находящихся в менопаузе. Обнаружена связь между генами, ответственными за циркадные ритмы, и риском развития РМЖ в разных по состоянию менструальной функции группах женщин: вариант генотипа гена *Per3* был связан с риском развития РМЖ у женщин только с сохраненной менструальной функцией [21]. Эти данные косвенно указывают на различия в патогенезе РМЖ у женщин в репродуктивном возрасте и в менопаузе. Согласно концепции интегративной эпидемиологии, гены, вовлеченные в формирование злокачественного процесса, также могут обуславливать реакцию организма на канцерогенные факторы и влиять на прогноз заболевания, определяя молекулярные механизмы опухолевой прогрессии [16]. Принимая во внимание гормонзависимую природу РМЖ, резонно полагать, что изменение гормонального статуса может модифицировать не только риск формирования РМЖ, но и характер прогрессии. Однако самостоятельная роль состояния менструальной функции в прогрессии РМЖ остается недостаточно изученной. Как уже упоминалось выше, рак у женщин моложе 35 лет существенно отличается по своим проявлениям от злокачественного процесса у женщин более старшего возраста и часто обусловлен наследственной патологией генома. В этой связи мы сочли целесообразным не рассматривать данную группу больных РМЖ женщин в настоящем исследовании, цель которого состояла в сопоставлении проявлений РМЖ у больных с сохраненной менструальной функцией в возрасте 35 лет и старше и пациенток, находящихся в менопаузе.

Материалы и методы

В исследование включены 525 больных инфильтрирующим РМЖ в возрасте 35 лет и старше. Изучение особенностей гематогенного и лимфогенного метастазирования для унифицирования условий исследования проводили на 419 пациентках с уницентрическим инфильтрирующим протоковым РМЖ *T2-4N0-2M0*. По показаниям в предоперационном периоде больным проводили 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме *CMF* (циклофосфан, метотрексат фторурацил) или *CAF*, *FAC* (циклофосфан, адриамицин, фторурацил).

Оперативное вмешательство выполняли в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы. В послеоперационном периоде больным по показаниям проводили адъювантную химиотерапию по стандартной схеме *CMF* или *FAC* с интервалом 2,5 мес до 4–6 курсов, дистанционная γ -терапия на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме. Больным в постменопаузе назначали антиэстрогенную терапию тамоксифеном. Сроки наблюдения за больными составили 5–10 лет; анализировали первичные документы — истории болезни и амбулаторные карты пациентов.

Морфологическому исследованию подвергали операционный материал, который обрабатывали по стандартной методике. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Для исключения возможности мультицентрического роста при гистологическом исследовании изучали ткань молочной железы из четырех квадрантов (при радикальной мастэктомии) и ткань молочной железы на отдалении от опухоли (при радикальной резекции молочной железы). Диагноз РМЖ устанавливали согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, Женева, 2003).

При исследовании инфильтративного компонента РМЖ выделяли тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры, группы клеток, указывалось количество вариантов структур в инфильтративном компоненте в каждом случае. Представительство микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте оценивали по трехбалльной системе, где одним баллом обозначали случаи с наличием микроальвеолярных структур до 10%, двумя баллами — 50% микроальвеолярных структур, тремя баллами — более 75%.

Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон *1D5*¹, готовые к применению, мышиные) и к рецепторам прогестерона (клон *PgR631*¹, готовые к применению, мышиные).

Проводили оценку ассоциации с РМЖ полиморфных вариантов генов апоптоза, интерлейкинов, ферментов метаболизма стероидных гормонов, генов метаболизма фолатов, генов репарации. Использованы образцы ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови от 300 больных РМЖ, получавших лечение в ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Образцы ДНК контрольной группы ($n=298$, европеоиды), сопоставимые по возрасту с выборкой больных РМЖ, были получены из ГУ НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск). Генотипирование проводили с использованием ПЦР и ПЦР–ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) методов.

Относительный риск (*odd ratio*, *OR*, отношение шансов) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывали по стандартной формуле $OR=a/b \times d/c$, где *a* и *b* — количество больных, имеющих и не имеющих вариантный генотип соответственно, *c* и *d* — количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих вариантный генотип; *OR* указан с 95% доверительным интервалом.

Обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». После проверки выборок на нормальность распределения применяли дисперсионный, корреляционный анализ по Спирмену, критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий меньше 0,05 и с тенденцией различий меньше 0,1.

Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), было получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

Результаты и обсуждение

В сравниваемых группах оценивали взаимоотношения пяти форм опухолевой прогрессии: формирования первичного опухолевого узла, о котором судили по его размеру; мультицентрического роста, рецидивирования, лимфогенного и гематогенного метастазирования. Из 525 больных рецидивы выявлены у 75. Безрецидивный период у пациенток с сохраненной менструальной функцией (41 больная) составил $39,9 \pm 39,4$ мес; у пациенток с менопаузой (34 больных) — $29,9 \pm 29,7$ мес. В 89 случаях наблюдали мультицентрический рост опухоли.

Из 419 больных с уницентрическим инфильтрирующим протоковым РМЖ у 176 менструальная функция была сохранена (средний возраст $44,5 \pm 4,3$ года), у 243 определяли менопаузу (средний возраст $59,2 \pm 7,9$ года). Как следует из табл. 1, у больных в менопаузе, в сравнении с пациентками в пременопаузе в возрасте 35 лет и старше, чаще наблюдали лимфогенные метастазы и среднее количество пораженных метастазами лимфоузлов было более высоким. Существенных различий в частоте гематогенного метастазирования не было.

У пациенток в менопаузе, которые не получали предоперационной химиотерапии, размер первичного опухолевого узла был больше, чаще встречались опухоли диаметром более 2 см (рис. 1, а). Различия касались и морфологического строения первичной

опухоли. Так, у больных в менопаузе в инфильтративном компоненте опухолевых узлов чаще выявляют три варианта структур, в то время как у пациенток с сохраненной менструальной функцией — два варианта (см. рис. 1, б). Положительный рецепторный статус реже наблюдали у больных в менопаузе (см. рис. 1, в).

Обнаружены существенные различия во взаимозависимости разных форм прогрессии, причем касались они взаимоотношения лимфогенного метастазирования с другими формами прогрессии. Если у больных в менопаузе развитие лимфогенных метастазов имело выраженную связь с вероятностью развития гематогенных метастазов, то у пациенток в пременопаузе эти две формы прогрессирования РМЖ вообще не были связаны (рис. 2, а). Напротив, при развитии рака в пременопаузальном периоде мультицентрический рост был связан с возникновением лимфогенных метастазов. Поражение лимфоузлов метастазами чаще обнаруживали при мультицентрическом росте. У больных в менопаузе данная зависимость отсутствовала (см. рис. 2, б).

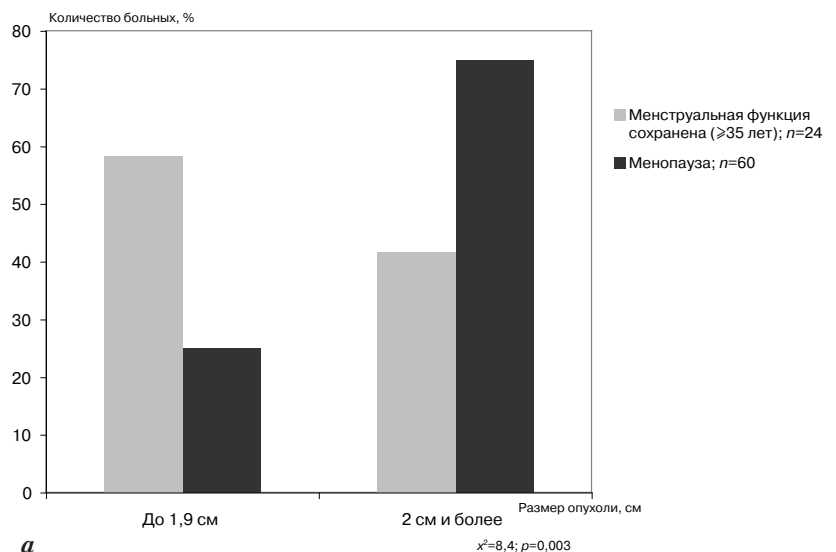
Обнаружена зависимость рецидивирования от количества лимфоузлов с метастазами в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией. Рецидивы выявлены у пациенток с большим количеством пораженных метастазами лимфоузлов (соответственно, $6,1 \pm 4,4$ и $3,3 \pm 3,5$; $F=5,9$; $p=0,01$). У больных в менопаузе подобная закономерность отсутствовала ($6,4 \pm 7,5$ и $4,9 \pm 5,4$; $F=1,0$; $p=0,31$), см. рис. 2, в.

Морфологические варианты инфильтративного компонента опухоли оказались в неодинаковой степени связанными с разными формами прогрессии. Большее количество типов структур инфильтративного компонента у больных в менопаузе обнаруживали в крупных опухолях (рис. 3, а). В данной группе пациенток отмечали зависимость рецидивирования от процента клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам, причем при наличии рецидивов отмечали более низкую экспрессию рецепторов к эстрогену (см. рис. 3, б).

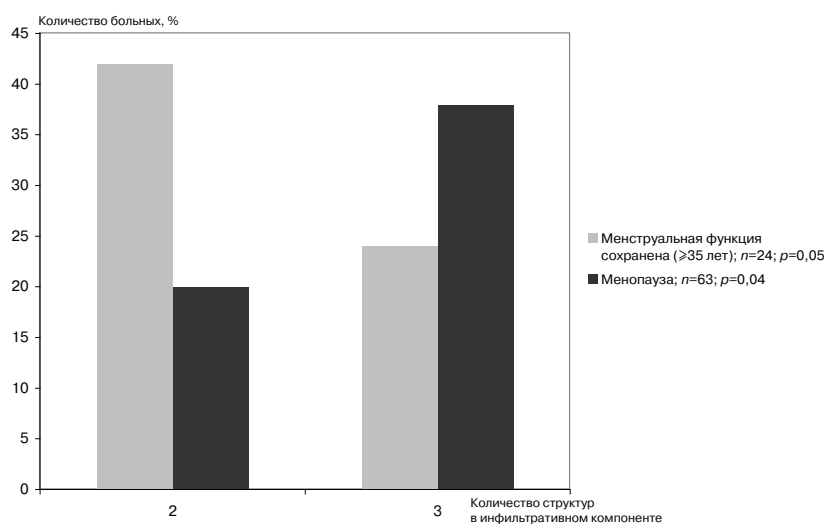
Таблица 1

Лимфогенное и гематогенное метастазирование у больных с разным состоянием менструальной функции

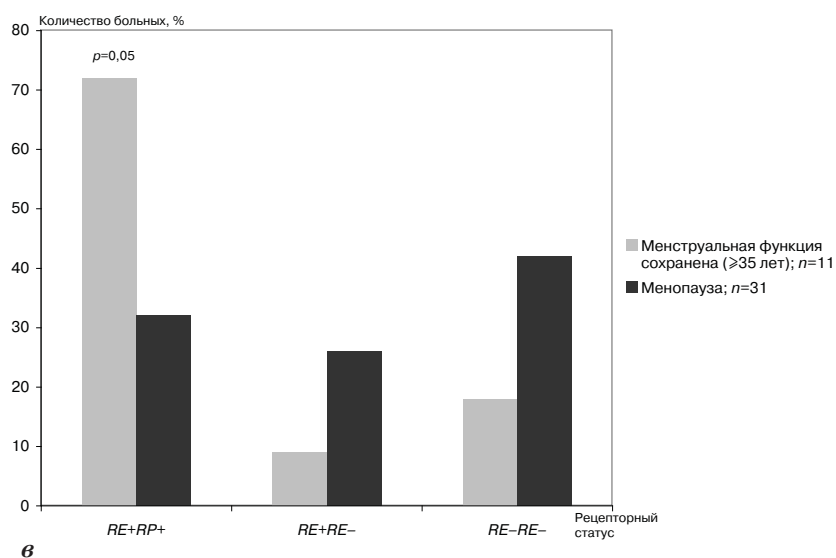
Состояние менструальной функции	Количество больных с лимфогенными метастазами, абс. число (%)	Количество лимфоузлов с метастазами, $M \pm SD$	Количество больных с гематогенными метастазами, абс. число (%)
Сохранена (≥ 35 лет)	64 (39%)	$3,0 \pm 2,6$	41 (25%)
Менопауза	130 (53%)	$4,3 \pm 4,9$	51 (21%)
<i>p</i>	0,0029	0,001	0,17



а



б



в

Рис. 1. Зависимость размера первичной опухоли (а), количества структур в инфильтративном компоненте первичной опухоли (б) и рецепторного статуса (в) от состояния менструальной функции

В группе пременопаузальных больных мультицентрический рост и рецидивирование были более вероятными при наличии в первичном опухолевом узле микроальвеолярных структур (см. рис. 3, в, д). Взаимосвязь мультицентрического роста и микроальвеолярных структур носила количественный характер. Мультицентрический рост чаще выявляли при умеренном или большом числе микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте (см. рис. 3, г).

Связь лимфогенного метастазирования со строением инфильтративного компонента РМЖ выявлена только у менопаузальных больных. Вероятность метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов зависела от общего количества структур инфильтративного компонента, а также от наличия и количества микроальвеолярных структур (рис. 4, а–в). В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией связей между морфологическим строением первичного опухолевого узла и лимфогенным метастазированием не наблюдали.

Выше уже отмечалось, что около 10% заболевших РМЖ имеют наследственные патологические мутации, при этом заболевание возникает, как правило, в молодом возрасте. Мы провели генотипирование по гену *BRCA1* (5382ins) и (*ivs20dup*) и проанализировали распределение генотипов в зависимости от состояния менструального цикла. В общей группе больных с сохраненной функцией генотип с патологическим аллелем *BRCA1* 5382ins обнаружен в 6,4% случаев, что значительно отличается от частоты в группе женщин в менопаузе (1,6%, $p=0,03$). При этом среди больных с сохраненным менструальным циклом в возрасте до 35 лет более 1/4 пациентов несет данную мутацию (27,3%), и это пре-

вышает частоту в группе женщин 35 лет и старше с сохраненной функцией (4 %, $\rho=0,019$) и в менопаузе ($\rho=0,002$), табл. 2.

Высокая частота обнаружения генотипа с мутантным аллелем *BRCA1 5382ins* у женщин моложе 35 лет свидетельствует о существенном вкладе высокопенетрантных мутаций в характер течения заболевания и подтверждает целесообразность исключения этого контингента пациентов из исследования различий в проявлении прогрессии РМЖ в зависимости от менструального статуса.

Также было проведено генотипирование по большой группе не связанных с наследственной формой РМЖ полиморфных генов, вовлеченных в патогенез спорадического РМЖ, включающих гены апоптоза и репарации, интерлейкинов, ферментов метаболизма стероидных гормонов и ксенобиотиков, генов метаболизма фолатов, модифицирующих статус метилирования генома. Исследована частота распределения генотипов у больных РМЖ с сохраненным менструальным циклом в 35 лет и старше и находящихся в менопаузе. Следует отметить, что нами не выявлено различий в частоте изучаемых генотипов между группами больных моложе 35 лет и 35 лет и старше, у которых сохранена менструальная функция.

У больных РМЖ с сохраненной менструальной функцией выявлено повышение частоты мажорного генотипа гена ключевого фермента метаболизма фолиевой кислоты *MTHFR* (С677Т полиморфизм, 65,6 %) относительно контрольной группы (45,3 %, $\rho=0,002$) и группы женщин в менопаузе (48,4 %, $\rho=0,005$) при снижении гетерозиготного генотипа (27,3 против 44,6 % в контрольной группе, $\rho=0,0064$). У больных в менопаузе не обнаружено отличий от контрольной группы (см. табл. 2). При

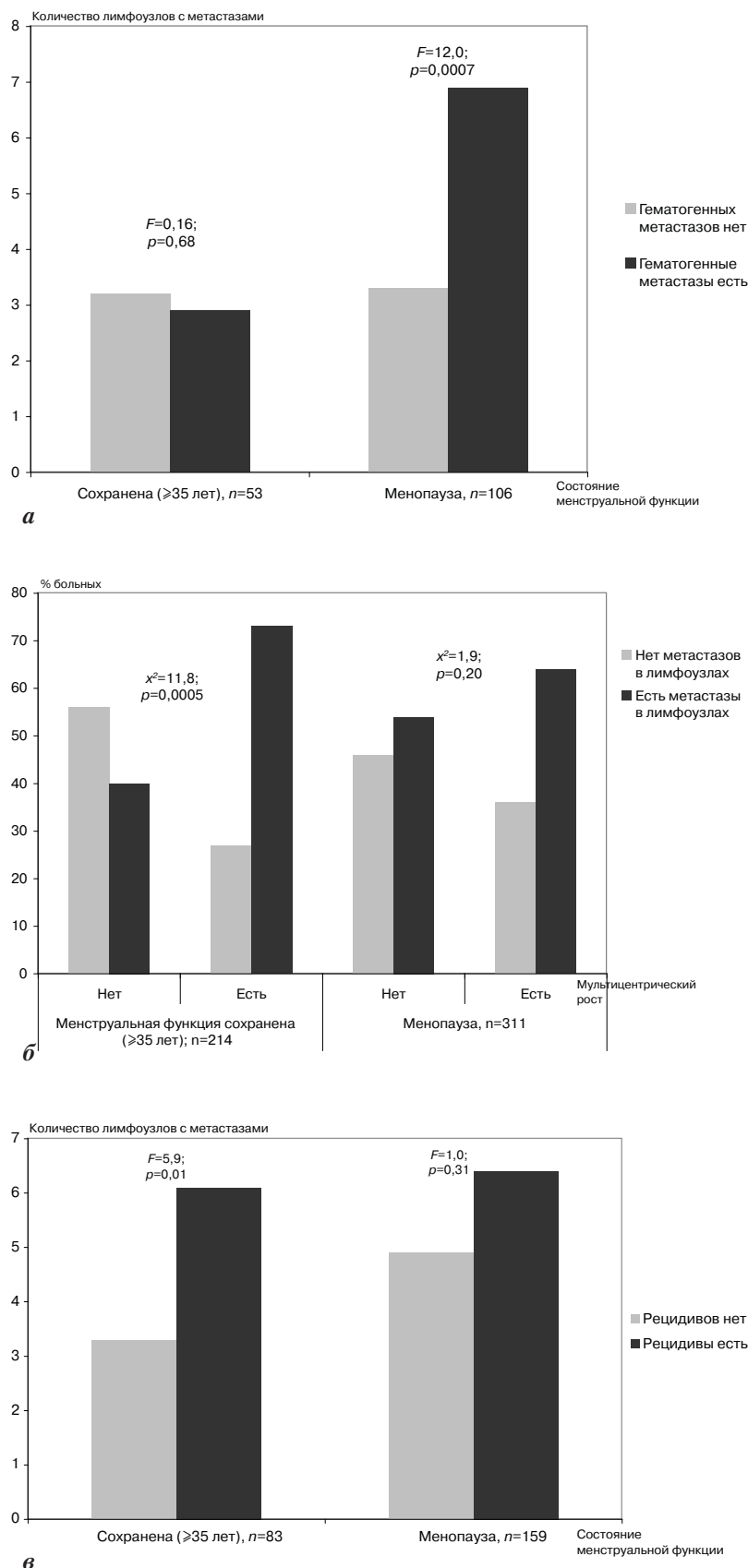
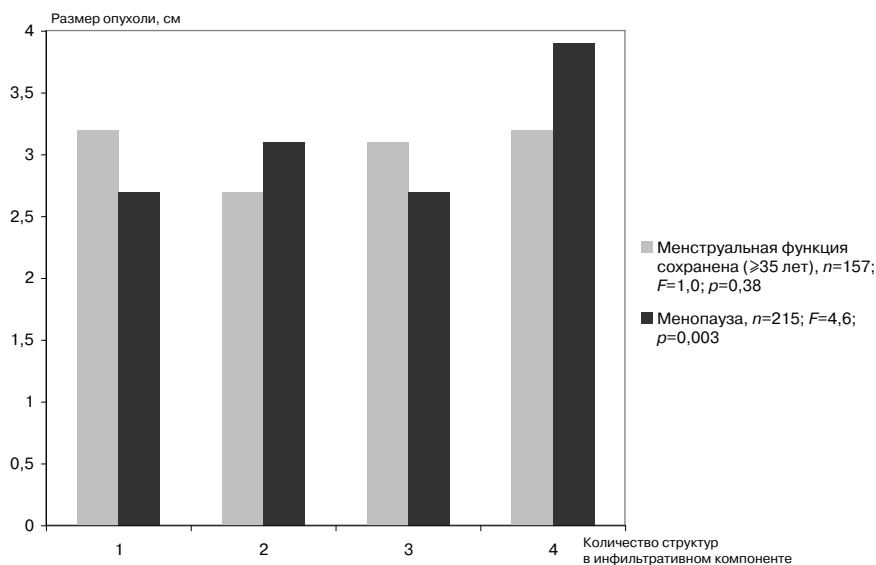
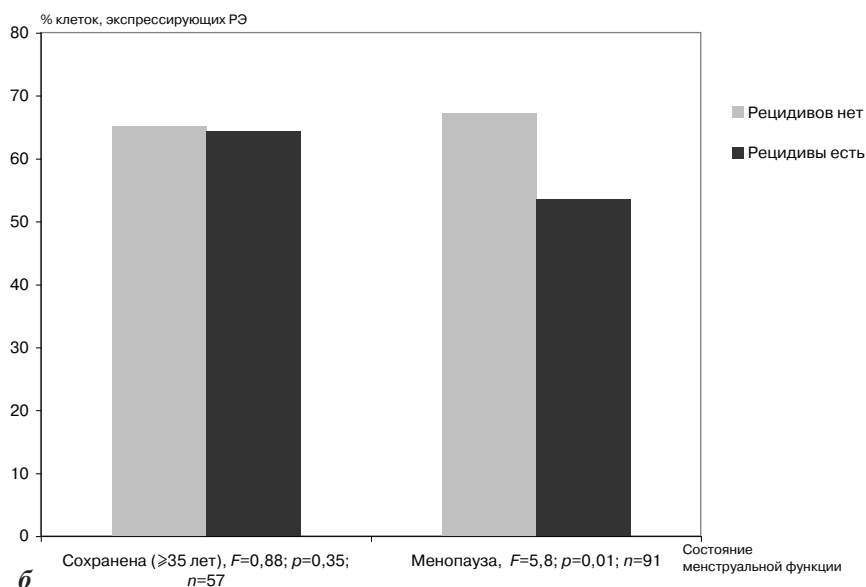


Рис. 2. Взаимосвязь гематогенного метастазирования и количества лимфоузлов с метастазами (а); лимфогенного метастазирования и мультицентрического роста опухоли (б); рецидивирования и количества лимфоузлов с метастазами (в) у больных с разным состоянием менструальной функции



а



б

Рис. 3. Зависимость количества структур в инфильтративном компоненте от размера первичного опухолевого узла (а); вероятности рецидивирования от доли клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (б); вероятности мультицентрического роста от наличия (в) и количества (г) в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур; рецидивов от наличия в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур (д) у больных с разным состоянием менструальной функции

разделении группы больных РМЖ в зависимости от статуса рецептора эстрогена в опухолевой ткани ($ER+$ и $ER-$), генотипы 677СТ и 677ТТ, содержащие аллель 677Т, снижающий активность фермента, преобладали в первой выборке (50,0 против 31,5 %, $p=0,03$; данные не представлены).

Проведено генотипирование гена *DHFR* (*del19* полиморфизм), играющего важную роль в регуляции соотношения процессов ДНК синтеза и метилирования. При этом выявлено, что часто-

та гомозиготного генотипа *del19* по мутантному аллелю у пациенток с сохраненной менструальной функцией почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе (24,2 против 14,4 % в контрольной группе, $p=0,05$) (см. табл. 2). Частота гетерозиготного генотипа была ниже, чем в контрольной группе, на уровне тенденции (40,4 и 51,8 %, $p=0,08$), однако значимо отличалась от значений группы женщин в менопаузе (40,4 и 55,8 % соответственно, $p=0,008$). В группе больных в менопаузе значимых различий с контрольной группой по распределению вариантных генотипов не выявлено.

Анализ распределения генотипов гена интерлейкина-18 ($-607 C/A$ полиморфизм) показал повышение частоты гомозигот по мажорному аллелю у больных в менопаузе (50 %) по сравнению с контрольной группой (35,8 %, $p=0,0028$). При этом встречаемость гетерозиготного генотипа была ниже, чем в контрольной группе (44,7 против 54,3 %, $p=0,04$). Частота носителей разных вариантов генотипа у больных с сохраненной менструальной функцией не отличалась от значений у пациентов контрольной группы (см. табл. 2).

Оценка сочетания генотипов гена *TP53* по экзонному (экзон 4, *Arg72Pro*) и интронному (интрон 3, *dup16*, интрон 6, *Msp1*) полиморфизмам выявила более высокую частоту встречаемости комбинации гомозиготных генотипов по мажорным аллелям в группе менопаузальных больных (52,1 против 33,9 % в контрольной группе, $p=0,0069$). Напротив, комбинация гомозиготных генотипов по минорному аллелю *Pro* (экзон 4, *Arg72Pro*) с гетерозиготами *w/dup16* (3 интрон) и гомозиготами *ww* (6 интрон) отсутствовала у

больных РМЖ в менопаузе (0 против 8,1% в контрольной группе, $p=0,0075$). В группе с сохраненной репродуктивной функцией различий с контрольной группой в распределении данных сочетаний генотипов не выявлено.

Выводы

Основной результат настоящего исследования состоит в возможности подтвердить определенные патогенетические и клинкоморфологические различия карцином молочной железы, возникающих в пременопаузальном и менопаузальном периодах. Наиболее ярко морфоклинические особенности РМЖ пре- и менопаузального периодов проявляются во взаимосвязи лимфогенного метастазирования с другими формами прогрессии РМЖ.

Если при развитии РМЖ в менопаузальный период жизни большое количество пораженных метастазами лимфоузлов было связано, как и ожидалось, с более высокой вероятностью гематогенного метастазирования, то в пременопаузальном периоде такая связь отсутствовала. Этот результат особенно интересен, поскольку до сих пор большое количество пораженных лимфатических узлов считалось неблагоприятным прогностическим признаком гематогенного метастазирования при любом варианте РМЖ.

В отличие от РМЖ, возникшего у больных в менопаузе, у пациенток в пременопаузе лимфогенное метастазирование было связано с мультицентрическим ростом и рецидивированием.

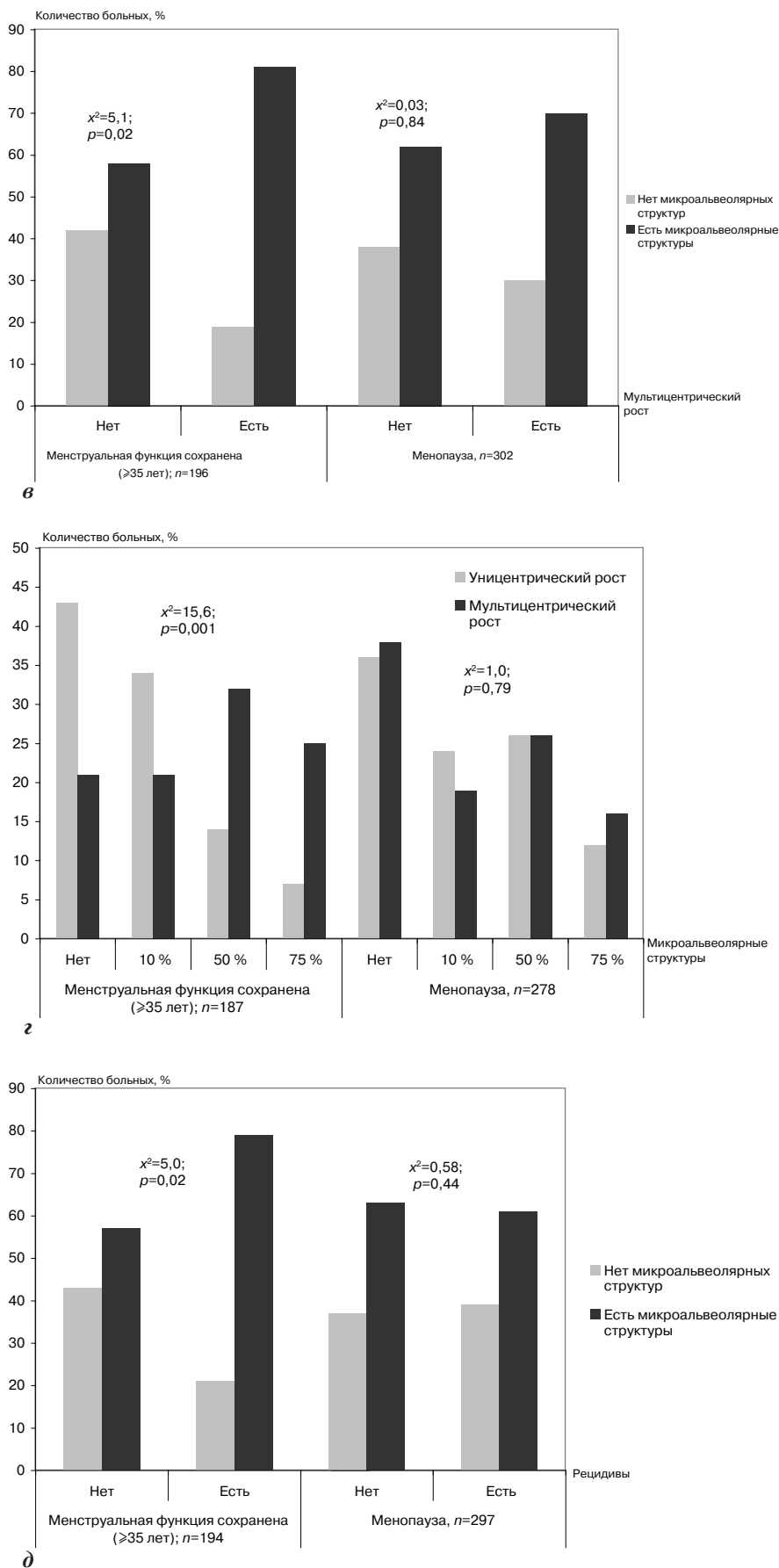
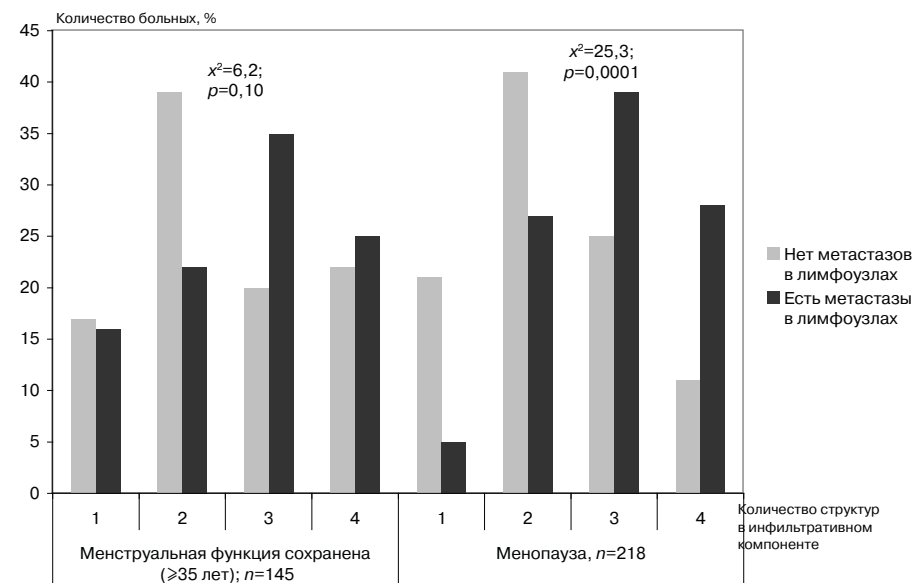
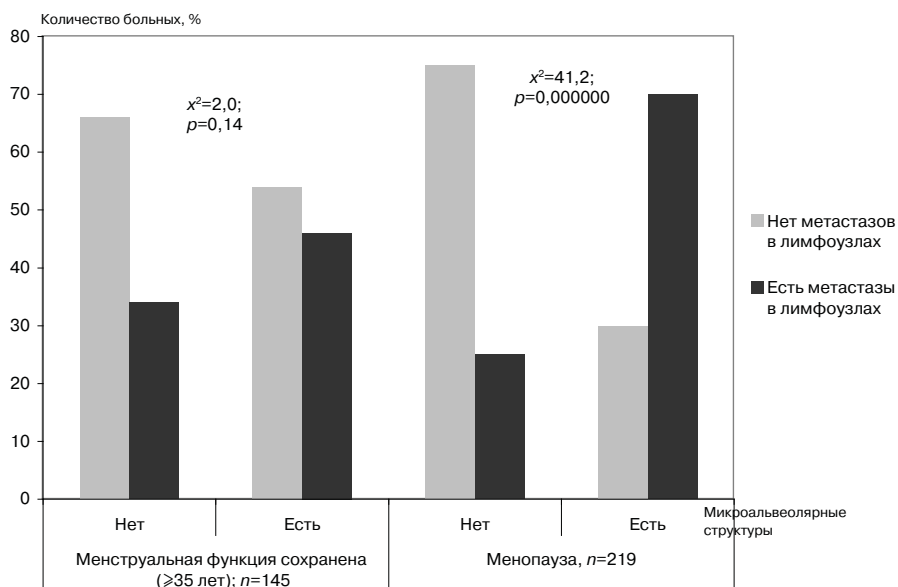


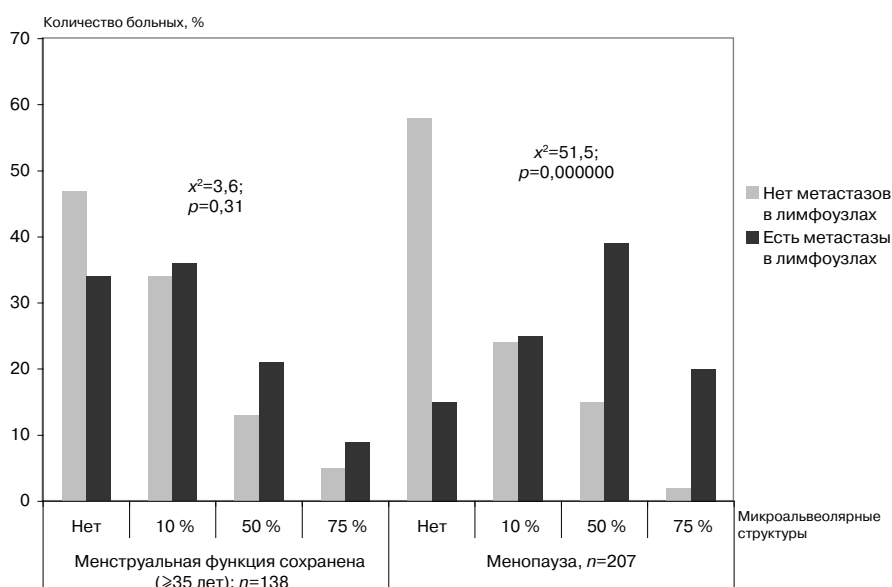
Рис. 3. Окончание



a



б



в

Вторая категория отличий имеет отношение к связи разных форм прогрессии РМЖ с морфологическим вариантом строения рака молочной железы. Только при РМЖ у менопаузальных больных обнаружена прямая связь общего количества вариантов структур инфильтративного компонента с размером первичной опухоли, а лимфогенного метастазирования — с количеством типов структур, а среди них — микроальвеолярных. В противоположность этому, у больных в пременопаузе наличие микроальвеолярных структур в первичном опухолевом узле связано с мультицентрическим ростом и рецидивированием.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у больных в менопаузе фенотипический дрейф морфологического строения, приводящий к увеличению числа типов структур в первичном опухолевом узле и связанный с лимфогенным метастазированием, обусловлен процессами, происходя-

Рис. 4. Зависимость лимфогенного метастазирования от количества структур в инфильтративном компоненте (а); лимфогенного метастазирования от наличия (б) и количества (в) в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур у больных с разным состоянием менструальной функции

Полиморфизм исследуемых генов у больных РМЖ в зависимости от состояния менструального цикла

Генотип	Абс. число (%)			
	Контрольная группа	Менструальный статус		
		сохранен (35 лет и старше)	менопауза	
Ген <i>MTHFR</i> (C677T)				
CT	62/139 (44,6%)	27/99 (27,3%) <i>p</i> (контроль)=0,0064 <i>OR</i> *=0,47 (0,26–0,84)	82/188 (43,6%) <i>p</i> (сохранен)=0,007	
CC	63/139 (45,3%)	65/99 (65,6%) <i>p</i> (контроль)=0,002 <i>OR</i> =2,31 (1,31–4,07)	91/188 (48,4%) <i>p</i> (сохранен)=0,005	
TT	14/139 (10,1%)	7/99 (7,2%)	15/188 (8,7%)	
Ген <i>DHFR</i> (<i>del19</i>)				
12	72/139 (39,6%)	40/99 (40,4%) <i>p</i> (контроль)=0,08	105/188 (55,8%) <i>p</i> (сохранен)=0,01	
11	47/139 (34,5%)	35/99 (35,4%)	59/188 (31,4%)	
22	20/139 (14,4%) <i>p</i> (контроль)=0,05	24/99 (24,2%) <i>p</i> (сохранен)=0,01	24/188 (8,7%) <i>OR</i> =1,9 (0,94–3,88)	
Ген <i>IL-18</i> (-607)C/A				
CA	159/293 (54,3%)	42/84 (50%) <i>p</i> (контроль)=0,04	76/170 (44,7%) <i>OR</i> =0,68 (0,45–1,01)	
CC	105/293 (35,8%)	36/84 (42,9%) <i>p</i> (контроль)=0,0028	85/170 (50%) <i>OR</i> =1,79 (1,2–2,68)	
AA	29/293 (9,9%)	6/84 (7,2%)	9/170 (5,3%)	
Ген <i>TP53</i> Сочетание генотипов (интрон 3, <i>dup</i> 16-экзон 4, <i>Arg72Pro</i>-интрон 6, <i>Msp1</i>)				
<i>w/w-Arg/Arg-w/w</i>	63/186 (33,9%)	18/41 (43,9%) <i>p</i> (контроль)=0,0069	38/73 (52,1%) <i>OR</i> =2,12 (1,18–3,82)	
<i>w/w-Arg/Pro-w/w</i>	45/186 (24,2%)	7/41 (17,1%)	15/73 (20,5%)	
<i>w/dup16-Arg/Pro-w/w</i>	15/186 (8,1%)	2/41 (4,9%) <i>p</i> (контроль)=0,0075	0 (0/73)	
<i>w/dup16-Arg/Pro-w/m</i>	13/186 (7,0%)	4/41 (9,8%)	7/73 (9,6%)	
Ген <i>BRCA1-5382insC</i>				
Генотип	Менструальный статус			
	сохранен (общая группа)	сохранен (до 35 лет)	сохранен (35 лет и старше)	Менопауза
11	102/109(93,6%)	8/11 (72,7%)	94/98 (95,9%)	183/186 (98,4%)
12	7/109(6,4%) <i>p</i> (менопауза)=0,03 (Fisher)	3/11 (27,3%) <i>p</i> (менопауза)=0,002 (Fisher)	4/98 (4,1%) <i>p</i> (сохранен до 35 лет)=0,019 <i>p</i> (менопауза)=0,38	3/186 (1,6%)

**OR* — соотношение шансов (odds ratio)

щими в период развития опухоли. В опухолях, возникающих в пременопаузальный период, морфологическое строение не связано с периодом роста опухоли и, вероятно, обусловлено генетическими изменениями — либо предсуществующими, либо происходящими в процессе канцерогенеза. Можно допустить, что опухолевые клетки с фенотипом, дающим возможность развития разных форм опу-

холевой прогрессии, каким-то образом связаны с микроальвеолярными структурами опухоли.

Анализ распределения генотипов ряда патогенетически значимых для РМЖ генов позволил выявить существенные различия в ассоциациях вариантных генотипов с РМЖ в репродуктивном и менопаузальном периодах.

Мы обнаружили протективную роль вариантного аллеля 677Т и рисковую значимость нор-

мального генотипа гена *MTHFR* для женщин с сохраненным менструальным циклом, при этом не выявлено связи с РМЖ для женщин, находящихся в менопаузе. Мутантный генотип *DHFR del19/del19* повышает риск РМЖ только у женщин репродуктивного возраста. Интересно, что полиморфизм обоих генов, играющих важную роль в метилировании ДНК с вовлечением процессов метаболизма фолатов, связан с РМЖ у более молодых женщин с сохраненной репродуктивной функцией и не оказывает модифицирующего влияния для женщин в менопаузе. В экспериментах *in vitro* было показано, что у лиц, гомозиготных или гетерозиготных по аллелю 677Т гена *MTHFR*, наблюдается термоллабильность фермента и снижение его активности на 70 и 40 %, соответственно [9]. Поскольку *MTHFR* является одним из ключевых белков, определяющим образование пула метильных группировок для реакций метилирования ДНК, то носительство мутантных аллелей должно приводить к уменьшению вероятности aberrантного метилирования отдельных локусов генома. В этом отношении особый интерес представляют полученные в настоящем исследовании данные об ассоциации генотипов 677СТ и 677ТТ, содержащих мутантный аллель 677Т, с позитивным статусом рецептора эстрогена, поскольку известно, что в регуляции экспрессии гена *ER* значительная роль отводится эпигенетическим механизмам. Около 50 % спорадических опухолей молочной железы и большинство *ER*-негативных опухолевых линий имеют aberrантное метилирование промоторного региона данного гена, инактивирующее его экспрессию [12]. Соответственно, протективная роль аллеля 677Т у женщин с сохраненным менструальным статусом может реализовываться через уменьшение вероятности метилирования гена *ER*. Действительно, в проведенном исследовании позитивный статус рецептора эстрогенов чаще был отмечен у пациенток с сохраненной менструальной функцией (см. рис. 1, в).

Для женщин в менопаузе мы выявили модифицирующее влияние носительства мажорных аллелей гена *TP53* (функционально значимый *Arg72Pro* полиморфизм) в сочетании с функционально полноценными генотипами интрона 3 и 6, повышающее риск формирования РМЖ. Белковый продукт гена *p53* обеспечивает генетический гомеостаз, поддерживая стабильность генома в условиях генотоксических воздействий. Полученные в последние годы экспериментальные и клинико-эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ген онкосупрес-

сор *p53*, являющийся ключевым регулятором ответа на повреждение ДНК, может играть разную роль у молодых и стареющих организмов. Известно, что *p53* опосредованная опухолевая супрессия достигается путем ареста клеточного цикла (для репарации повреждений), клеточной смерти в случае нерепарируемых нарушений ДНК, а также индукцией состояния клеточного старения, которое, по сути, является постоянной остановкой клеточного цикла (невозможностью пролиферации). Накопление стареющих клеток приводит к тканевой дегенерации, изменению их функции и, как следствие, приобретению клетками микроокружения способности к промоции опухолевого фенотипа [6, 14]. В связи с этим полагают, что высокая активность *p53* защищает от злокачественной трансформации в раннем периоде жизни, но ускоряет приобретение фенотипа старения и связанного с этим позднего рака. Полученные нами данные согласуются с этим предположением и указывают на существование разных механизмов вовлечения *p53* в патогенез РМЖ у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе.

ИЛ-18 продуцируется широким спектром клеток иммунной системы и других тканей, он принимает участие не только в формировании *Th1* иммунного ответа, но выступает и как провоспалительный цитокин, участвующий в регуляции физиологических процессов в разных тканях и органах. Экспериментально показано опосредованное противоопухолевое действие ИЛ-18, однако есть данные о его связи с прогрессией заболевания [19]. Показано, что полиморфизм –607 С/А в промоторном регионе гена ИЛ-18 ассоциирован с более высоким уровнем этого цитокина в сыворотке крови [13]. Мы показали существенную связь мажорного (СС) генотипа с РМЖ у женщин в менопаузальном периоде, в то время как гетерозиготный генотип, несущий минорный аллель А, может рассматриваться в качестве защитного для женщин в менопаузе. Принимая во внимание важную роль ИЛ-18 в регуляции процессов пролиферации и дифференцирования клеток, можно полагать, что его высокий уровень в ткани молочной железы может поддерживать процессы хронического воспаления и пролиферации, тем самым способствуя формированию трансформированного фенотипа.

Таким образом, выявленные клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности РМЖ, возникающего в пре- и менопаузальный периоды, следует учитывать при изучении механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрес-

сии. Дальнейшие исследования позволят уточнить критерии прогноза развития разных форм прогрессии, чувствительности к нео- и адьювантной терапии и исхода заболевания в рассматриваемых группах.

Литература

1. Божок А. А., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы // Современная онкол. 2005. Т. 7. № 1. С. 4–9.
2. Мандельштам М. Ю., Голубков В. И., Ламбер Е. П. и др. Частая мутация гена BRCA1 у больных с семейными формами рака молочной железы в России // Тихоокеанский мед. журн. 2002. № 1 (8). С. 59–60.
3. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006.
4. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Стандарты адьювантой эндокринотерапии рака молочной железы // В кн.: Матер. X Междунар. конф. «Опухоли женской репродуктивной системы», 2007, Сан-Галлен, Швейцария. 2008. С. 5–10.
5. Borg M. F. Breast-conserving therapy in young women with invasive carcinoma of the breast // Australas Radiol. 2004. Vol. 48 (3). P. 376–382.
6. Campisi J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act! // Mech. Aging Dev. 2005. Vol. 126. P. 51–58.
7. Chekmariova E. V., Sokolenko A. P., Buslov K. G. et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treatm. 2006. Vol. 100. P. 99–102.
8. Curigliano G., Rigo R., Colleoni M. et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: response according to biologic and endocrine features // Clin. Breast Cancer. 2004. Vol. 5 (2). P. 125–130.
9. Frosst P., Blom H. J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // Nat. Genet. 1995. Vol. 10. P. 111–113.
10. Hunter D. J., Kraft P., Ja D. G. et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer // Nat. Genet. 2007. Vol. 39 (7). P. 870–874.
11. Imyanitov E. N., Hanson K. P. Mechanisms of breast cancer // Drug. Discov. Today Dis. Mech. 2004. Vol. 1. P. 235–245.
12. Lapidus R. G., Ferguson A. T., Ottaviano Y. L. et al. Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5' CpG islands correlated with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors // Clin. Canc. Res. 1996. Vol. 2. P. 805–810.
13. Xu Qian, Soe Kyaw Tin, Sivalingam Suppiah Paramalingam et al. Interleukin-18 promoter gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: association with CC genotype at position –607 // Ann. Acad. Med. Singapore. 2007. Vol. 36. P. 91–95.
14. Rodier F., Campisi J., Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression // Nucleic Acid Res. 2007. Vol. 35 (22). P. 7475–7484.
15. Silva S. N., Moita R., Azevedo A. P. et al. Menopausal age and XRCC1 gene polymorphisms: role in breast cancer risk // J. Cancer Detect Prev. 2007. Vol. 31(4). P. 303–309.
16. Spitz M. R. Integrative epidemiology: from risk assessment to outcome prediction // J. clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 2. P. 267–275.
17. Tereschenko I. V., Basham V. M., Ponder B. A., Pharoah P. D. BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer // Hum. Mutation. 2002. Vol. 19. № 2. P. 184.
18. Trabert B., Malone K. E., Daling J. R. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a large population-based case-control study of Caucasian and African-American women // Breast Cancer Res. 2007. Vol. 9 (6). P. 84.
19. Vidal-Vanaclocha F., Mendoza L., Telleria N. et al. Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression // Cancer Metastasis Rev. 2006. Vol. 25 (3). P. 417–434.
20. Yankaskas B. C. Epidemiology of breast cancer in young women // Breast Dis. 2006. Vol. 23. P. 3–8.
21. Yong Zhu, Heather N. Brown, Yawei Zhang et al. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women // Cancer Epidem. Biomarker Prev. 2005. Vol. 14 (1). P. 268–270.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 643–653

V. M. Perelmuter¹, M. V. Zavyalova¹, S. V. Vtorushin¹, E. M. Slonimskaya¹, N. G. Kritskaya¹, E. Yu. Garbukov¹, N. V. Litvyakov¹, M. N. Stacheeva¹, N. N. Babyshkina¹, E. A. Malinovskaya¹, E. V. Denisov¹, E. S. Grigorjeva¹, M. S. Nazarenko², S. V. Sennikov⁴, E. P. Goreva⁴, V. A. Kozlov⁴, M. I. Voevoda³, V. N. Maximov³, V. A. Belyavskaya⁵, N. V. Cherdyntseva¹

GENETIC AND CLINIC-PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER IN PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

¹ Oncology Institute, Sib. Branch of RAMS, Tomsk; ² Institute of Medical Genetic, Sib. Branch of RAMS, Tomsk; ³ Institute of Internal Medicine, Sib. Branch of RAMS, Novosibirsk; ⁴ Institute of Clinical Immunology, Sib. Branch of RAMS, Novosibirsk; ⁵ State Scientific Centre Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk region; e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru

This study involved 525 breast cancer (BC) patients of T2-4N0-2M0 stages at the age of 35 years and older. Significant differences in clinical and pathological characteristics between premenopausal and postmenopausal BC patients were found. Mostly marked differences were shown for positive lymph node correlation with distant metastasis, multicentric growth and local recurrence depending on menopause status. The prevalence of various morphological structures in primary tumors was appeared to be associated with different forms of tumor progression in pre- and postmenopausal women. We have studied polymorphisms in 15 genes involved in major cancer related pathways (apoptosis, interleukins, folate metabolism enzymes genes). We found that variant genotypes of *MTHFR* and *DHFR* genes were associated with an increased BC risk among premenopausal women while polymorphism in *IL-18*, *p53* genes were associated with BC among postmenopausal women. These results demonstrate novel biological information, which points the different mechanisms contributed to breast cancer progression in premenopausal and postmenopausal women.

Key words: breast cancer, progression, menopausal status, genetic polymorphism

М. Н. Кирпикова, С. А. Свинина, О. А. Назарова

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С КОСТНО-СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В УСЛОВИЯХ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Ивановская государственная медицинская академия, Иваново; e-mail: mkirp@yandex.ru

Изучено влияние терапевтического обучения 240 больных постменопаузальным остеопорозом в сочетании с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и суставов на информированность о заболевании, динамику физической активности, качество жизни. Обучение проводилось по структурированной программе для больных остеопорозом и остеоартрозом, разработанной на кафедре семейной медицины Уральской государственной медицинской академии, которая была переработана нами, адаптирована к пациентам геронтологического стационара и представлена как «Школа для больных с хроническим болевым синдромом». В результате обучения отмечалось достоверное увеличение информированности о заболевании, достоверное увеличение физической активности. При изучении качества жизни были выявлены улучшения по шкалам боли, подвижности, работы по дому, социальной активности и общего статуса.

Ключевые слова: костно-суставная патология, терапевтическое обучение, информированность о заболевании, качество жизни

В России за последние 15 лет число болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, приводящих к высокой доле инвалидизации, выросло на 89%. Широкая распространенность поражений опорно-двигательного аппарата и огромная социальная значимость проблемы побудила экспертов ВОЗ объявить 2000–2010 гг. Декадой костно-суставных болезней (The Bone and joint Decade 2000–2010). Среди основных направлений декады — болезни суставов (остеоартроз, ревматоидный артрит), остеопороз, боли в спине, в частности low back pain — боль в нижней части спины, и др.

Известно, что выраженность хронической боли в спине и суставах во многом зависит от психического состояния человека. Страх перед болью может усиливать депрессию и существенно снижать физическую активность у пожилых людей. Боль и гипералгезия у пожилых продолжают, как правило, дольше по сравнению с пациентами молодого возраста. Ряд авторов приходят к выводу, что у геронтологических пациентов при длительном болевом синдроме заметно снижается пластичность центральной нервной системы, что клинически прояв-

ляется повышенной болевой чувствительностью и более медленным восстановлением [3].

Старение организма сопровождается развитием дистрофических изменений в субхондральной кости, приводящих к остеосклерозу, а из-за уменьшения костной и мышечной массы развивается остеопороз, снижается мышечная сила, что в совокупности представляет собой важный индикатор качества жизни и функциональной независимости пациента [2].

В настоящее время в рутинной практике основной причиной боли в спине и суставах у лиц пожилого и старческого возраста считают дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике и суставах. Однако не менее важен болевой синдром, возникающий при остеопорозе вследствие перенесенных переломов, особенно компрессионных переломов тел позвонков [6]. На современном этапе разрабатываются и уточняются механизмы развития хронических болевых синдромов и методы их коррекции. В настоящее время обосновано деление факторов риска развития остеопороза и остеоартроза на модифицируемые и немодифицируемые. Наличие модифицируемых факторов риска определяет необходимость изменения образа жизни пациента, в связи с этим важным компонентом комплексной терапии больных геронтологического отделения является терапевтическое обучение пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата [7, 8]. Обучение пациентов позволяет самому больному изменить образ жизни, грамотно дозировать физическую нагрузку, самостоятельно контролировать болевой синдром, применять защиту суставов во время ежедневной активности, корректировать диету и др. [1, 8, 9].

В последнее время образование пациента получило дополнительные мотивации в связи с агрессивной рекламой огромного количества препаратов, не имеющих доказанной эффективности [5]. Разъяснения врача позволяют сформировать уверенность больных к лечению с доказанным эффектом. Таким образом, новые подходы к ведению

больных с применением методов терапевтического обучения являются актуальной задачей для врачей многих специальностей.

Цель исследования — изучить эффективность обучения пожилых пациентов с костно-суставной патологией по программе «Школа для больных с хроническим болевым синдромом», применяемой в комплексной терапии для улучшения контроля над заболеванием.

Материалы и методы

Клиническое обследование включало физикальный осмотр с оценкой болевого синдрома, уровня двигательной активности, оценки здоровья по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала: большой отмечал уровень выраженности болевого синдрома по шкале, где 0 — отсутствие боли, 100 — максимальное значение), лабораторное обследование (общий кальций, скорригированный по альбумину, фосфор, щелочная фосфатаза сыворотки крови). Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4) и проксимальных отделов бедренной кости проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Delphi A., Hologic). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, степень изменения МПКТ оценивалась по T-критерию. Снижение МПКТ в диапазоне $-1...-2,4$ стандартного отклонения (SD) от ее пикового значения считалось признаком остеопении, более $-2,5$ SD — проявлением остеопороза. Рентгеновское исследование проводилось по данным рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночного столба с оценкой рентгенодиагностических и рентгеноморфометрических признаков остеопении и остеопороза позвоночника, характера и распространенности дистрофических изменений межпозвоночных дисков и передней продольной связки.

Были обследованы 240 женщин с первичным остеопорозом или с сочетанной патологией (остеопороз и дегенеративное заболевание позвоночника и суставов), находящихся на стационарном лечении в гериатрическом отделении на базе МУЗ № 2 Городской больницы Иванаова. В исследуемой группе средний возраст составил $68 \pm 12,5$ года, индекс массы тела $27,8 \pm 3,4$ кг/м², возраст наступления менопаузы у данной группы пациенток составил $49,5 \pm 4,92$ года, МПКТ в позвоночнике составляла $0,731 \pm 0,13$ г/см², в шейке бедра — $0,762 \pm 0,13$ г/см². У всех обученных пациенток имелись сопутствующие заболевания, из которых наиболее частыми были гипертоническая болезнь (64,3%), патология желудочно-кишечного тракта (64,3%) — хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит в стадии ремиссии. Критериями исключения были наличие вторичного остеопороза, метаболических остеопатий, хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации (нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, нарушение ритма, дисциркуляторная энцефалопатия III степени).

Пациентки получали следующую медикаментозную терапию: кальцитонин лосося 100 МЕ/сут, в/м, № 5 в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами и миорелаксантами. В комплекс лечения входило терапевтическое обучение пациенток в

«Школе для больных с хроническим болевым синдромом». Обучение проводилось по структурированной программе для больных остеопорозом и остеоартрозом, разработанной на кафедре семейной медицины Уральской государственной медицинской академии [5]. Данная программа была переработана нами и адаптирована к пациентам геронтологического профиля с сочетанной костно-суставной патологией, основным клиническим проявлением которой был болевой синдром.

Программа «Школы для больных с хроническим болевым синдромом»:

1-е занятие: Что нужно знать об остеопорозе и остеоартрозе?

2-е занятие: Что надо знать о питании при остеопорозе и остеоартрозе. Медикаментозное лечение.

3-е занятие: Физическая активность и костно-суставная патология.

4-е занятие: Заключительное занятие. Принципы обезболивания. Контроль приобретенных навыков.

Информированность о своем заболевании изучалась методом опроса по анкетам, разработанным на базе Екатеринбургской медицинской государственной академии [5]. Оценка информированности проводилась по проценту правильных ответов на вопросы. Для оценки качества жизни использовались опросники Европейского общества по остеопорозу Qualeffo-41 (10 December, 1997), где более высокому значению показателя соответствует более низкое качество жизни. Кроме того, все пациенты заполняли специальный вопросник, в котором оценивался их образ жизни, наличие факторов риска, характер и регулярность проводимой терапии. Анкетирование проводили до обучения, сразу после цикла занятий (оценка информированности) и через 3 мес после окончания обучения.

Результаты и обсуждение

В целом уровень информированности больных о заболевании составил на момент начала обучения $50,7 \pm 21,1\%$, сразу после обучения информированность достоверно возросла до $77,2 \pm 20,2\%$ ($p < 0,05$) и оставалась достоверно выше исходной через 6 мес — $71,7 \pm 15,8\%$, $p > 0,05$. Данные о повышении информированности о заболевании после обучения и сохранении ее на высоком уровне в течение полугода сопоставимы с таковыми, полученными при изучении эффективности обучения при таких хронических заболеваниях, как гипертоническая болезнь [4], ревматоидный артрит [7], остеоартроз [5]. При анализе дневников самоконтроля выявлено изменение стереотипа двигательной активности у всех пациентов: изменили стереотип подъема тяжестей 38% пациенток, оптимизировали бытовые двигательные нагрузки и навыки 56% пациенток, применение трости отметили у 80%, ношение корсета — у 70%, переоборудовали квартиры — 2%. Таким образом, наибольшая часть пациенток выполнила рекомендации по применению трости, ношению корсета и оптимизации бытовых двигательных нагрузок и навыков.

При изучении уровня физической активности выявлено, что до обучения он составлял $55,08 \pm 4,09$ балла, после обучения — $75,45 \pm 4,55$ балла ($p < 0,05$). Повысилась приверженность к выполнению рекомендаций врачей по немедикаментозному (с 34 до 86 %, $p < 0,05$) и медикаментозному лечению (с 46 до 78 %, $p < 0,05$). 86 % пациенток продолжили занятия ЛФК в домашних условиях. Средний показатель боли по ВАШ после обучения снизился с $70,7 \pm 13,8$ до $44,72 \pm 7,27$ балла ($p < 0,05$).

При изучении качества жизни были выявлены следующие достоверные ($p < 0,05$) изменения: общий показатель улучшился с $54,9 \pm 13,7$ % до $49,1 \pm 14,0$ %, было улучшение по шкалам боли (шкала А) — с $78,6 \pm 18,8$ % до $70,5 \pm 16,9$ %, подвижности (шкала D) — с $55,1 \pm 13,5$ % до $49,3 \pm 13,2$ %, работы по дому (шкала С) — с $58,0 \pm 15,2$ % до $52,3 \pm 15,3$ %, социальной активности (шкала E) — с $76,3 \pm 15,0$ % до $67,5 \pm 16,6$ % и общего статуса (шкала F) — с $85,2 \pm 16,0$ % до $78,4 \pm 14,5$ %. По шкале психологического функционирования достоверных изменений не было выявлено. При изучении эффективности терапевтического обучения пациентов при других хронических заболеваниях были получены аналогичные результаты. Например, при гипертонической болезни также отмечалось достоверное улучшение по шкалам физического и социального функционирования, общего состояния здоровья, тогда как психологическое функционирование повышалось в меньшей степени, по сравнению с другими шкалами [2].

Выводы

Обучение по программе «Школа для пациентов с хроническим болевым синдромом» достоверно повышает уровень знаний пациентов о своем заболевании и факторах риска его развития.

После обучения повышается приверженность к медикаментозной терапии.

Включение терапевтического обучения в комплекс лечения способствует снижению болевого синдрома, повышению двигательной активности, улучшению самооценки здоровья. Стереотипы двигательной активности пациентов в результате обучения оптимизируются.

Комплексное лечение пациентов с обучением приводит к положительной динамике качества жизни, что проявляется в улучшении по шкалам боли, подвижности, работы по дому, социальной активности и общего статуса.

Литература

1. Виноградова А. С. Роль информации о болезни в системе реабилитации больных остеоартрозом: Дис. канд. мед. наук. Ярославль, 2005.
2. Вознесенская Т. Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: Медпресс, 1999. С. 217–283.
3. Жарков П. Л., Жарков А. П., Бубновский С. М. «Поясничные» боли. Диагностика, причины, лечение. М.: Юниарт-принт, 2001.
4. Кодрану Л. И. Клиническая эффективность и влияние на качество жизни усовершенствованного терапевтического обучения больных артериальной гипертензией: Дис. канд. мед. наук. Иваново, 2005.
5. Лесняк О. М., Евстигнеева Л. П., Кузнецова Н. М. Помощь для медицинских работников, проводящих обучение пациентов с остеопорозом. Екатеринбург, 2005. С. 38.
6. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М., 2003. С. 7.
7. Терапевтическое обучение больных (программа непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний): Отчет рабочей группы ВОЗ. М., 1998.
8. Hammond A., Lincoln N. The effect of joint protection education program for people with rheumatoid arthritis // Clin. Rehabil. 1999. Vol. 13(5). P. 392–400.
9. Helliwell P. S., O'Hara M., Holdsworth J. et al. 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1999. Vol. 38(4). P. 303–308.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 654–656

М. Н. Кирпикова, С. А. Свирина, О. А. Назарова

COMPLEX APPROACH TO TREATMENT OF PATIENTS WITH BONE AND JOINT PATHOLOGY IN GERIATRIC DEPARTMENT

State Medical Academy, Ivanovo, Russia; e-mail: mkipr@yandex.ru

The influence of therapeutic training of 240 patients with postmenopausal osteoporosis in combination with degenerate-dystrophic diseases of spine and joints on the awareness of the disease, dynamics of physical activity, and quality of life was studied. The training was conducted on the structured program for patients with osteoporosis and osteoarthritis. It was worked out by the Family medicine department of Ural State Medical Academy. The program was revised by us and adapted to patients of gerontological hospital and given as «School for patients with chronic pain syndrome». The training was followed by the true increase of awareness of the disease and physical activity. In studying the quality of life, there were noticed improvements on the scale of pain, activity of work about the house, social activity and general status.

Key words: therapeutic training, bone and joints pathology, awareness of the disease, quality of life

*А. В. Ефремов, С. Д. Маянская, И. Д. Сафронов, М. Г. Пустоветова, Е. Н. Березикова,
С. Н. Шилов*

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; e-mail: berezikova@ngs.ru

Цель исследования — изучить особенности развития системной воспалительной реакции при хронической сердечной недостаточности (ХСН). У 96 пациентов с разной тяжестью и вариантом течения ХСН в начале и в динамике наблюдения оценивалась функциональная активность нейтрофилов на фоне изменений про- и антиоксидантной активности сыворотки крови. Было выявлено, что по мере развития ХСН происходит не только истощение потенциальной клеточной активности, но и необратимые изменения функционального состояния клеток на фоне прогрессирования дисбаланса между про- и антиоксидантной системами. В свою очередь, низкий уровень биоцидности нейтрофилов крови соответствует неблагоприятному течению заболевания. Это позволяет использовать данный показатель для определения тяжести и прогноза течения заболевания и восстановления больных с ХСН.

Ключевые слова: системная воспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция, функциональная активность нейтрофилов, про- и антиоксидантная активность сыворотки крови

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии неуклонно возрастает [1]. При этом, несмотря на большие достижения в медикаментозном лечении и профилактике ХСН, прогноз в отдельных группах больных ишемической болезнью сердца (прежде всего при постинфарктной дисфункции левого желудочка, ассоциированной с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом II типа, некорригированной гиперхолестеринемией) остается весьма неблагоприятным [4].

В патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играет системная воспалительная реакция, характеризующаяся прогрессированием эндотелиальной дисфункции, увеличением концентрации медиаторов воспаления, в том числе цитокиновым каскадом, стимуляцией тромбогенеза, увеличением концентрации активных форм кислорода, активацией клеток-эффекторов,

в первую очередь нейтрофилов [4, 6]. Лейкоциты выступают как детектор воспаления, его интенсивности, кинетики и тенденции развития [1, 4, 5]. Исследование активности клеток-эффекторов воспаления в динамике его развития приобретает очень важный смысл и позволяет изучить все этапы этого процесса и оценить его тенденции. Общий итог биоцидности лейкоцитов определяется с помощью зависимых и независимых от кислорода реакций. В большинстве публикаций приводятся лишь усредненные данные, которые, намечая общую тенденцию, не индивидуализируют показатели, а потому не позволяют судить о степени нарушений в каждом отдельном случае.

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ХСН, критическая роль принадлежит окислительному стрессу [8]. Активные формы кислорода нейтрофилов могут прямо повреждать клетки сердца, запуская перекисное окисление липидов (ПОЛ) в их мембранах [7]. От флогогенного потенциала самих лейкоцитов, а также от баланса между провоспалительной (активность форм кислорода, лизосомальных протеаз) и антиоксидантной активностью сыворотки крови (суммарное содержание в ней супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы и других эндогенных антиоксидантов) зависит прогрессирование ХСН [10]. Поэтому при оценке характера воспалительного процесса представляется целесообразным исследовать не только степень биоцидности клеток-эффекторов, но и уровень флогогенного потенциала сыворотки крови в целом.

Целью нашей работы было выявление динамики основных маркеров воспаления: биоцидности нейтрофилов, баланса про- и антиоксидантной систем крови у пожилых больных с ХСН разных возрастных групп. Для достижения цели была исследована спонтанная и индуцированная кислородзависимая

биоцидность нейтрофилов крови в зависимости от тяжести и варианта течения и возрастной категории пациентов с ХСН в условиях системной воспалительной реакции, а также изучена активность про- и антиоксидантных систем крови в условиях системной воспалительной реакции в зависимости от тяжести, варианта течения и возраста пациентов.

Материалы и методы

На базе отделения неотложной терапии МУЗГКБ № 1 Новосибирска за период с 2003 по 2006 г. были обследованы 96 больных с ХСН — 44 мужчины (средний возраст $64,3 \pm 1,5$ года), 52 женщины (средний возраст $69,7 \pm 1,4$ года). В контрольную группу вошли 38 здоровых волонтеров без указания в анамнезе на ишемическую болезнь сердца, АГ и сердечную недостаточность (средний возраст $58,4 \pm 0,48$ года).

Верификация диагноза основывалась, прежде всего, на анализе клинических данных, а также данных инструментальных исследований, включающих электрокардиографию в покое в двенадцати общепринятых отведениях, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию, общеклиническом и биохимическом исследовании крови и мочи.

Все пациенты по функциональному классу ХСН были разделены на три группы. Разделение на функциональные классы (ФК) проводили по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA (1964), используя тест с 6-минутной ходьбой (Беленков Ю. Н., 2001). Таким образом, 1-я группа составлена из 34 пациентов с ФК II (средний возраст $65,8 \pm 0,94$ года), 2-я — из 32 пациентов с ФК III (средний возраст $68,5 \pm 1,4$ года), 3-я — из 30 пациентов с ФК IV (средний возраст $70,2 \pm 1,2$ года). Больные с ХСН получали базисную терапию. На каждого больного заполняли соответствующую клиническую карту; в течение последующих двух месяцев проводили клиническое наблюдение. Оценивали конечные точки: летальность, частота повторных госпитализаций по поводу ХСН, ухудшения течения ХСН.

Обследование пациентов проводили трехкратно: в 1-е сутки госпитализации, на 10-е сутки госпитализации и через 2 мес после выписки из стационара. С указанной кратностью проводили клиническое наблюдение пациентов. В 1-е сутки госпитализации проводили общий и биохимический анализ крови больных, эхокардиографию, ЭКГ-обследование. На 10-е сутки госпитализации оценивали клиническое состояние пациентов. В 1-е сутки и через 2 мес после выписки из стационара оценивали функциональную активность нейтрофилов с помощью спонтанного и индуцированного теста с нитросиним тетразолием (сНСТ-тест и иНСТ-тест) спектрофотометрическим методом (спектрофотометр «Мультискан МСС-340»). Материалом для исследования служила венозная кровь. Спонтанную кислородзависимую биоцидность лейкоцитов крови у пациентов с ХСН оценивали по индексу фагоцитоза. Индуцибельную активность лейкоцитов крови оценивали по коэффициенту функционально-метаболической активности фагоцитов. Исследование интенсивности ПОЛ проводили

спектрофотометрическим методом, оценивая содержание малонового диальдегида (МДА) при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой [3].

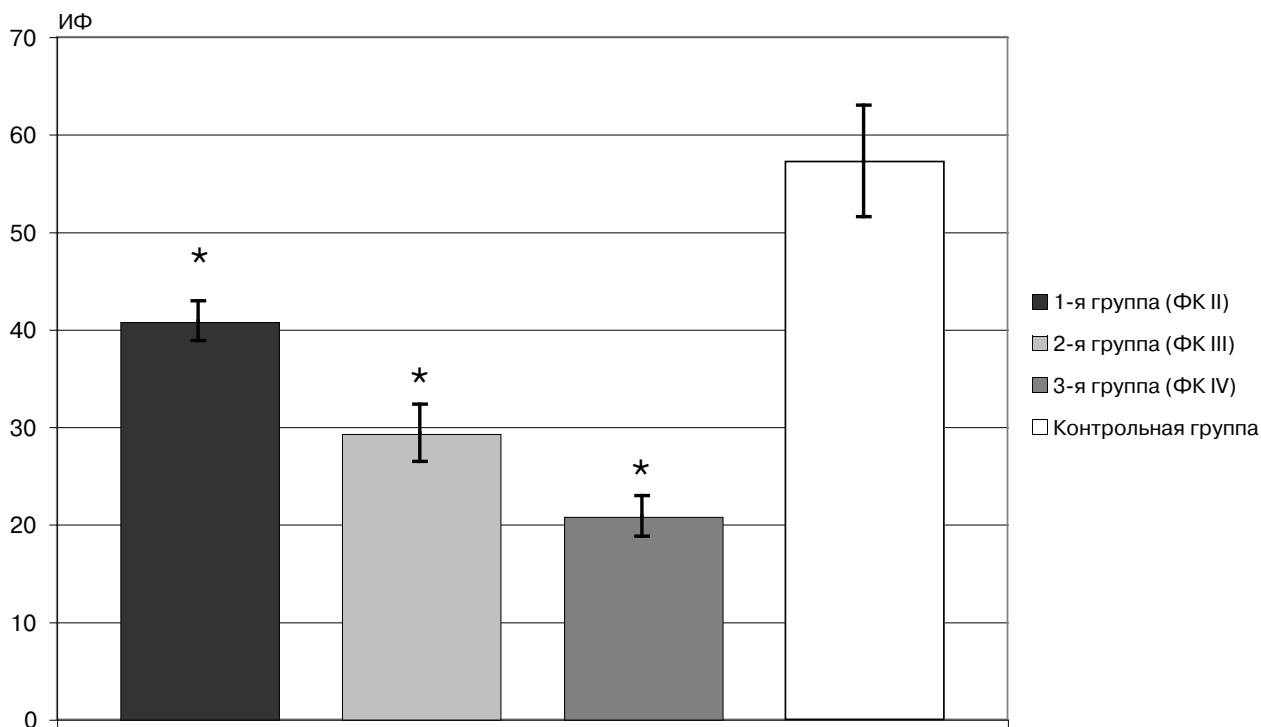
Определение содержания диеновых конъюгатов проводили по методу Гаврилова В. Б. [3] по степени ультрафиолетового поглощения гептановых и изопропанольных экстрактов. Активность каталазы определяли в гемолизате эритроцитов, полученном разведением отмытой эритроцитарной взвеси дистиллированной водой в соотношении 1:200, с помощью определения скорости утилизации H_2O_2 . Активность экстрактной СОД оценивали по степени ингибирования окисления адреналина [3]. Содержание восстановленного глутатиона в гемолизате определяли методом I. Kagiw и K. C. Mirfit с использованием аллоксана. Концентрацию восстановленного глутатиона выражали в мг% [9]. Антиоксидантную активность (АОА) определяли по модифицированному методу (Журавлев А. И., Журавлева А. И., 1975) [2]. Результаты выражали в условных единицах, которые соответствовали кратности подавления хемолюминесценции лейкоцитов, индуцируемой пероксидом водорода, в присутствии сыворотки.

Статистический анализ проводился на основе средних арифметических и ошибок генеральных совокупностей ($M \pm m$). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывали с помощью метода вариационной статистики по *t*-критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей принимали за достоверные при $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

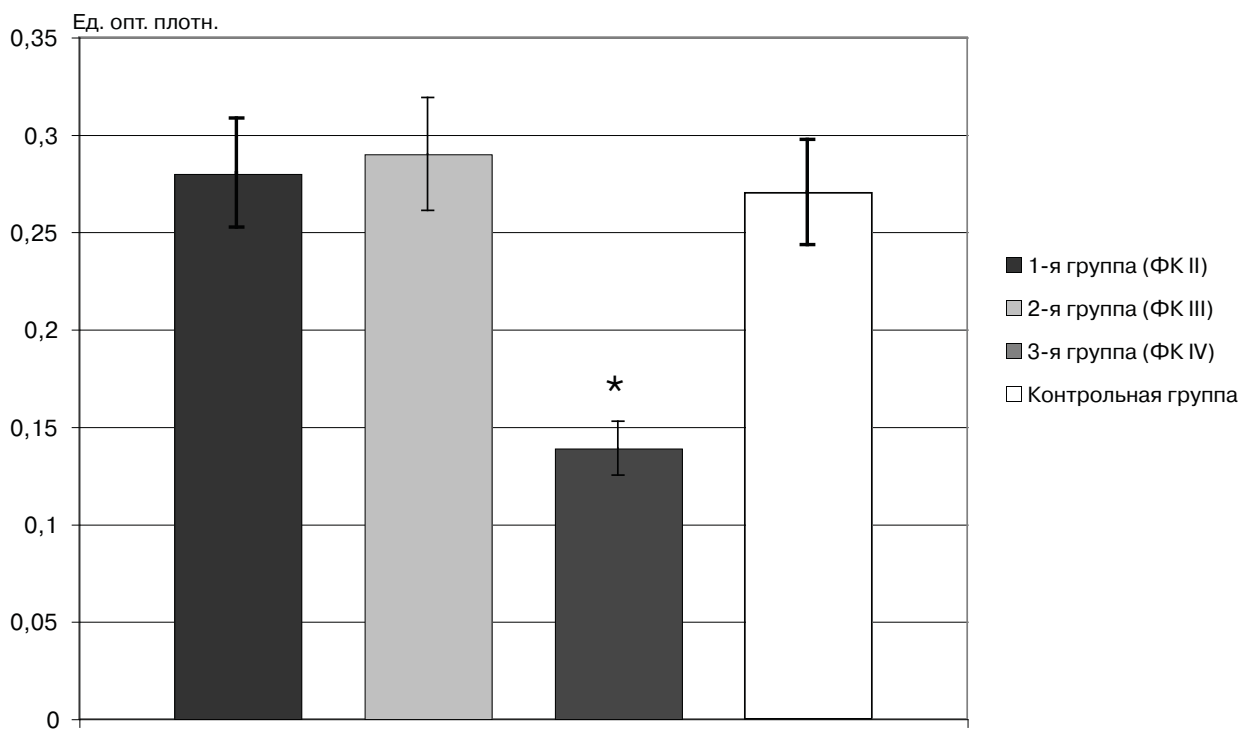
Была прослежена прямая корреляционная связь показателей НСТ-теста с тяжестью процесса ($r=0,7826$, $p < 0,05$), глубиной ремиссии. Спонтанная биоцидность лейкоцитов у всех больных с ХСН была значительно снижена по сравнению с контрольной группой (рис. 1); так, индекс фагоцитоза у пациентов с ХСН ФК II и ФК III был в 1,9 и в 1,4 раза выше, соответственно, чем у пациентов с ХСН ФК IV. У пациентов с ХСН ФК IV наблюдали наибольшее истощение индуцибельного потенциала клеток по сравнению с другими ФК, что свидетельствовало о неблагоприятном течении заболевания в данной группе (рис. 2).

Наиболее высокой концентрация МДА была у пациентов с ХСН ФК IV: она составила $22,3$ ммоль/л, что было в 1,1 раза выше, чем во 2-й группе ($p < 0,01$) и в 1,3 раза выше, чем в 1-й ($p < 0,01$). При этом уровень диеновых конъюгатов в этой группе также был наиболее высоким по сравнению со значениями у других пациентов. Наиболее низкая АОА сыворотки крови была у пациентов с ХСН ФК IV: в 1,6 и в 1,2 раза ниже



* Величины, достоверно отличающиеся от величин в контрольной группе ($p < 0,01$)

Рис. 1. Параметры кислородзависимой биоцидности лейкоцитов крови у пациентов с ХСН (1-е сутки госпитализации)



* Величины, достоверно отличающиеся от величин в 1-й, 2-й и контрольной группах ($p < 0,01$)

Рис. 2. Уровень стимулированной биоцидности лейкоцитов у пациентов с ХСН (1-е сутки госпитализации)

значений у пациентов с ХСН ФК II и ФК III, соответственно.

Наиболее высокая активность каталазы была у пациентов с ХСН ФК I — в 1,1 и 1,2 раза достоверно выше, чем у пациентов с ХСН ФК III и ФК IV, соответственно. При этом в последних группах была низкой и активность СОД — в 1,5 раза ниже, чем у пациентов с ХСН ФК II.

Резкое снижение АОА сыворотки крови, каталазы, СОД у пациентов с ХСН с одновременным повышением концентрации МДА и диеновых конъюгатов в начале исследования, по-видимому, связано с выраженным дисбалансом в соотношении оксиданты—антиоксиданты в сторону первых по мере прогрессирования системной воспалительной реакции при ХСН.

Анализ наблюдений показал, что у 68,8% от числа всех пациентов в динамике (через 2 мес после выписки из стационара) было улучшение клинического состояния, причем пациенты с благоприятным течением процесса внутри каждой группы были младше, чем пациенты без положительной динамики.

Так, в 1-й группе (23 пациента) средний возраст составил $63,3 \pm 0,8$ года, во 2-й (16 пациентов) — $66,2 \pm 0,9$ года, у всех пациентов с ХСН ФК IV отмечали улучшение клинического состояния в динамике. В 31,2% случаев в динамике не происходило улучшения или происходило ухудшение состояния, которое характеризовалось обострением ХСН, снижением толерантности к физической нагрузке, определяемой тестом с использованием 6-минутной ходьбы. ФК таких пациентов в динамике клинического наблюдения либо оставался прежним, либо снижался. Возраст данных пациентов был выше, чем в группах с благоприятным течением процесса. Так, в 1-й группе (11 больных) с неблагоприятным вариантом средний возраст составил $66,7 \pm 1,3$ года, во 2-й (16 больных) — $68,7 \pm 0,8$ года.

Показатели теста довольно четко отражали тяжесть и динамику развития заболевания. Так, у пациентов с ХСН ФК II и ФК III в динамике рост биоцидной активности лейкоцитов был достоверно выше (в 1,1 раза, $p < 0,05$), чем у пациентов с ХСН ФК IV. При этом, в группах с благоприятным течением (более молодых) рост функциональной активности клеток в динамике был выше, чем в группах более пожилых пациентов с неблагоприятным течением.

Мобилизация потенциальной активности клеток в динамике была зарегистрирована в группе па-

циентов с наиболее легкой патологией (ХСН ФК II), причем у больных с благоприятным течением заболевания наблюдали достоверный рост потенциальной биоцидности (в 1,2 раза по отношению к исходному показателю, $p < 0,05$).

В самой тяжелой группе пациентов с ХСН, несмотря на благоприятное течение заболевания, на фоне исходного истощения флогогенного потенциала клеток к концу наблюдения мобилизации клеточных резервов не происходило.

Динамика показателей про- и антиоксидантной активности также зависела от степени тяжести ХСН. Так, к концу наблюдения отмечалась общая тенденция к снижению концентрации МДА, диеновых конъюгатов, восстановленного глутатиона; в свою очередь, активность каталазы, СОД, АОА у всех пациентов росла по отношению к исходным цифрам в период обострения заболевания. При этом, у пациентов с более легким течением ХСН (ФК II) динамика этих показателей была более выражена, чем у пациентов с более тяжелыми формами ХСН (ФК III и ФК IV).

Дисбаланс между про- и антиоксидантной системой отражал тяжесть течения заболевания и также был связан с возрастом пациентов: так, в младших возрастных группах, где исходно уровень каталазы и восстановленного глутатиона был выше, а концентрация МДА ниже, клиническое течение оценивали как благоприятное.

Превалирование АОА над флогогенной активностью сыворотки у больных с более легким течением ХСН свидетельствовало о лучшей работе компенсаторных антиоксидантных механизмов, что, в какой-то мере, обуславливало благоприятное течение. Кроме того, это, вероятно, объясняется также сравнительно невысокой функциональной активностью лейкоцитов в этой группе, а следовательно, и невысоким уровнем активных форм кислорода в крови, которые эндогенные антиоксиданты легко нейтрализуют.

Выводы

Системная воспалительная реакция на фоне прогрессирующей ХСН сопровождается снижением спонтанной и индуцированной биоцидности нейтрофилов крови в зависимости от тяжести ХСН и возраста пациентов.

Степень функциональной активности нейтрофилов крови является прогностическим маркером характера клинического течения заболевания. Так, у больных с ХСН ФК II и ФК III с благоприят-

ным течением и высокой эффективностью лечения в динамике наблюдали достоверный ($p < 0,01$) прирост спонтанной и индуцированной биоцидности лейкоцитов по сравнению с неблагоприятным, резистентным к терапии процессом.

По мере прогрессирования системной воспалительной реакции баланс между про- и антиоксидантной системой смещается в сторону первой, о чем свидетельствует резкое снижение активности каталазы, СОД, восстановленного глутатиона и суммарной антиоксидантной активности с одновременным повышением концентрации МДА и диеновых конъюгатов в сыворотке крови.

Динамика показателей про- и антиоксидантной активности сыворотки крови зависит от степени тяжести, характера течения ХСН и возраста пожилых пациентов.

Литература

1. Березикова Е. К., Шилов С. Н., Маянская С. Д. и др. Клеточные и гуморальные механизмы дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2007. Т. 8. № 3. С. 248.

2. Журавлев А. И. Биоантиокислители в животном организме // В кн.: Биоантиокислители. М., 1975. С. 15–29.

3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. Минск, 2000. С. 463.

4. Маянская С. Д., Тепляков А. Т., Березикова Е. Н. и др. Особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сиб. мед. журн. Томск. 2006. Т. 21. С. 5–11.

5. Маянский Д. Н., Цырендоржиев Д. Д. Определение биоцидности лейкоцитов: Метод. реком. // В кн.: Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Новосибирск, 1996.

6. Barton M., Haudenschild C. C. Endothelium and atherogenesis: endothelial therapy revisited // J. cardiovasc. Pharmacol. 2001. Vol. 38. № 2. P. 23–25.

7. Byrne J. A., Grieve D. J., Cave A. C., Shah A. M. Oxidative stress and heart failure // Arch. Mal. Coeur. 2003. Vol. 96. № 3. P. 214–221.

8. Dhalla N. S., Temsah R. M., Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases // J. Hypertens. 2000. Vol. 18. № 6. P. 655–673.

9. Kagiw I., Mirfit K. C. The determination of blood glutathione // Biochemie. 1960. Vol. 74. P. 203–208.

10. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // Circulation. 2002. Vol. 106. № 24. P. 3073–3078.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 657–661

A. V. Efremov, S. D. Mayanskaya, I. D. Safronov, M. G. Pustovetova, E. N. Berezikova,
S. N. Shilov

THE PECULIARITIES OF SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN ELDERLY PATIENTS OF DIFFERENT AGE WITH THE CHRONIC HEART FAILURE

Novosibirsk State Medical University; e-mail: berezikova@ngs.ru

The peculiarities of development systemic inflammatory reactions during the chronic heart failure were studied in the research. The patients with different severity of the chronic heart failure and different clinical course were examined at the beginning and in the dynamics of the clinical observation. The functional activity of neutrophils, pro- and antioxidant activity of serum were estimated in these patients. It was found that the functional activity of neutrophils in the course of systemic inflammatory reactions during the chronic heart failure decreased against the misbalances between pro- and antioxidative systems.

Key words: systemic inflammatory reaction, endothelial dysfunction, functional activity of neutrophils, pro- and antioxidant activity of serum

П. М. Гюев¹, Р. К. Кантемирова²

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, 191104 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12; e-mail: gioeva_e@mail.ru; ² Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: terapium@yandex.ru

В отечественной литературе отсутствуют работы, посвященные нозологической структуре заболеваний поясничного отдела позвоночника у лиц старших возрастных групп. Авторы на основании собственного опыта лечения 2102 больных с поясничными болями выявили процентное соотношение разных заболеваний и уточнили особенности их клинического течения, что позволит практикующим врачам своевременно диагностировать заболевание и правильно построить тактику обследования и лечения пожилых больных с поясничными болями.

Ключевые слова: поясничные боли, остеохондроз, стеноз позвоночного канала, спондилолистез, спондилоартроз

Заболевания поясничного отдела позвоночника на протяжении многих десятилетий остаются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Широкое распространение этой патологии и большие экономические потери из-за длительной нетрудоспособности и инвалидизации таких больных объясняют повышенное внимание врачей разных медицинских специальностей к этой болезни.

Анализ статистических данных из доступных литературных источников указывает на глобальный характер распространения заболеваний поясничного отдела позвоночника. По результатам тотального анкетирования населения Франции, поясничные болевые синдромы, требовавшие специального лечения, выявлены у 5,7% населения. Среди жителей США и скандинавских стран эти больные составляют от 14 до 45% населения. В Великобритании, а также развитых странах Азии и Африки люмбагиями страдает от 9,8 до 14% жителей [10–14].

В России, по данным большинства авторов, хроническими поясничными болями страдают от 13 до 49% людей активного возраста и более 50% лиц старше 60 лет [1–4, 7–9]. Пик клинических

проявлений вертеброгенной патологии поясничного отдела приходится на возраст от 25 до 55 лет — время активной трудовой деятельности. Эти проявления являются одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности, составляя на 100 работающих от 32 до 161 дня в году [4, 7, 8].

Заболевания поясничного отдела достаточно широко описаны в литературе, однако их нозологическая структура и особенности клинического течения болевых синдромов у лиц пожилого и старшего возраста до сих пор не нашли отражения в медицинской печати.

Цель работы — уточнить нозологическую структуру и особенности клинического течения разных заболеваний поясничного отдела позвоночника у лиц старших возрастных групп.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинских данных и результатов исследования дополнительными методами, определено процентное соотношение лиц разных возрастных групп. Общее число анализируемых клинических наблюдений составило 2102 случая, существенно преобладали пациенты с заболеваниями, обусловленными врожденной и дегенеративно-дистрофической патологией (таблица).

Результаты и обсуждение

Из данных, приведенных в таблице, видно, что лица старше 60 лет составили 387 человек (18,4%), в то время как пациенты от 10 до 31 года — лишь 248 (11,8%). Это подчеркивает актуальность изучения процентного отношения пожилых людей среди лиц, страдающих поясничными болями, и создания адекватного комплекса лечебных мер.

Среди пациентов преобладают (в зависимости от характера болезни и возраста) мужчины — 1211

Распределение больных по возрасту и нозологии, n=2102

Патология	Возраст, лет							Всего, чел.
	10–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71 и старше	
Остеохондроз	29	155	261	265	120	117	43	990
Стеноз позвоночного канала	0	8	38	153	183	83	75	540
Спондилолистез	1	3	20	42	27	5	2	100
Артрозы и лигаментозы	12	35	60	86	124	37	6	360
Опухоли	0	1	3	16	8	0	0	28
Заболевания сосудов	0	0	3	20	18	16	3	60
Воспалительные и инфекционные заболевания	0	0	9	2	5	0	0	16
Паразитарные заболевания	1	3	4	0	0	0	0	8
Всего	43	205	398	584	485	258	129	2102

(57,6 %) на 891 женщину (42,4 %). В старших возрастных группах определяется тенденция к росту процентного числа женщин, однако это отражает, скорее всего, демографическую структуру общества. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее неврологические, клинические, лабораторные и современные лучевые методы исследования. Анализ по основным нозологическим группам дал следующие результаты. Вопреки существующему мнению, гериатрическая группа среди больных остеохондрозом составила всего 16 %. У этих пациентов имела место III–IV стадия заболевания (по классификации А. И. Осна) [6], осложненная грыжеобразованием, но хирургическое лечение понадобилось лишь в 35 случаях (3,5 %). В большинстве это были больные со смешанными дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, приведшими к сужению позвоночного канала. Особенностью остеохондроза у пожилых людей является хроническое, без резких обострений течение с преобладанием полиморфной и полирадикулярной симптоматики с выраженной вегетативной окраской и тенденцией к «самоизлечению» по мере фибротизации межпозвонковых дисков.

В отличие от остеохондроза, стеноз поясничного отдела позвоночника можно с полным основанием назвать патологией пожилого возраста, так как даже врожденные его формы проявляются клинически после 55–60 лет, а в целом, в этой группе больных существенно доминируют лица старших возрастных групп. Морфологическим субстратом стеноза является врожденная узость или приобретенное сужение параметров позвоночного канала, приводящее к компрессии сосудистых и нервных элементов. По данным литературы, стенозы составляют 3–6 % от общего числа оперированных

по поводу заболеваний поясничного отдела позвоночника, однако эти цифры подлежат коррекции. С введением в практику современных методов диагностики (КТ, МРТ) появилась возможность достоверного измерения параметров позвоночного канала, что позволяет адекватно оценить роль стенозов в формировании поясничных болей. По Н. Verbiest [16, 17], относительным считается стеноз, при котором сагиттальный размер канала колеблется от 10 до 12 мм, абсолютным — менее 10 мм. Поперечный (аксиальный) размер канала при абсолютном стенозе менее 12 мм, а при относительном — от 12 до 15 мм.

Так, в анализируемой нами серии наблюдений (2102 человека) доля стенозов составила 540 человек, из которых 158 были старше 60 лет; мужчин было 302, женщин 238. Клинически стенозы проявлялись как люмбагиями, так и компрессионными радикулоишемическими синдромами, максимальным проявлением которых был синдром конского хвоста, сопровождающийся болями, нарушениями чувствительности, трофики, рефлекторными и тазово-генитальными расстройствами; имел место у 22 (14 %) больных, причем лишь у 14 (8,8 %) он носил частичный характер. Преходящие перемежающиеся сенсомоторные расстройства, характерные для стенозов, мы наблюдали у 51 человека (32,4 %).

В отличие от остеохондрозов, стенозы позвоночного канала отличаются прогрессивным течением, а с возрастом все чаще становится необходимостью хирургическое лечение. Оно было проведено 68 из 158 пациентов пожилого возраста, старшему из которых было 83 года.

Спондилолистез является специфической патологией поясничного отдела позвоночника. На этот отдел приходится до 86 % всех случаев заболева-

ния [1, 5, 8, 13, 15]. В группе со спондилолистезами, насчитывавшей 114 пациентов, 24 человека (4,2%) были старше 60 лет. Преобладание женщин было абсолютным (19 : 5). Следует отметить, что больные были гиперстенической конституции, невысокого роста, с углубленным поясничным лордозом и избыточным весом. Все они, без исключения, страдали дегенеративным спондилолистезом. Стабильная форма заболевания имела место у 16, мобильная — у 9 больных.

Среди клинических проявлений доминировал болевой синдром (поясничный в 98,5% случаев, корешковый — в 97,6%). Синдром конского хвоста, полный или частичный, наблюдался у 3,4% больных. Преходящая и перемежающаяся симптоматика наблюдалась у 28,2% больных со стабильной формой листеза, которая протекает по типу вторичного стеноза позвоночного канала. Большинство наших пациентов имели I—II степень смещения по классификации Н. W. Meyerding [13], чего при замкнутом позвоночном отверстии было вполне достаточно для развития подчас тяжелой неврологической симптоматики, которая определялась даже не степенью смещения, а параметрами позвоночного канала на уровне смещения и, прежде всего, его переднезадним размером.

Формы листезов, при которых неврологические нарушения преобладали над ортопедическими, мы назвали нейрохирургическими. Хирургическое лечение было предпринято в 7 случаях из 24.

Спондилоартроз, или артроз задних межпозвонковых суставов, в качестве ведущей причины заболевания был определен у 250 пациентов — 85 мужчин (33,9%) и 165 женщин (66,1%). Наибольшее число наблюдений приходилось на возрастную группу от 51 до 60 лет (114 случаев, 45,6%). Лица старше 60 лет составили 17% (43 наблюдения).

Клинически спондилоартрозы проявлялись, в основном, болями в поясничном отделе позвоночника. Дифференциальная диагностика болевого синдрома при спондилоартрозе и остеохондрозе достаточно сложна, поэтому все пациенты этой группы до поступления к нам долгое время безуспешно лечились по поводу остеохондроза.

Болевые проявления были упорными, но не резко выраженными. Характерно усиление болей после сна, длительного отдыха в горизонтальном положении. Больным тяжело разогнуться, распрямиться. 80% наших пациентов отмечали уменьшение или существенный регресс болей после «разминки». У 65% уменьшение или полное

исчезновение болей отмечалось при ходьбе с наклоненным вперед корпусом. Хотя бы один эпизод острой боли (по типу люмбаго) отмечали (34,4%) больных этой группы.

Сосудистые заболевания. Основной патологией сосудов на этом уровне, имеющей клиническое значение, является поражение венозных сплетений позвоночного канала с развитием венозного застоя, флебитов и варикозного расширения, которые встречаются достаточно часто, однако лишь в отдельных случаях бывают диагностированы на дооперационном этапе лечения. Варикозы были ведущей либо единственной причиной клинических проявлений у 60 пациентов. Существенно преобладали пациенты от 40 до 60 лет. Лица старше 60 лет составили 31,7%; женщин было 13, мужчин 6.

Ведущим проявлением спинальных варикозов является болевой синдром, причем поясничные боли преобладают над корешковыми. Они отличаются затяжным, хроническим течением, с частыми ремиссиями и обострениями. Чаще двусторонние, сочетающиеся с парестезиями, они не сопровождаются симптомами натяжения. У 56,6% больных со спинальными варикозами отмечалось уменьшение или исчезновение болей при возвышенном положении таза и ног.

Дифференциальная диагностика достаточно трудна, особенно в тех случаях, когда поражение вен сочетается с другими врожденными или дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике. Единственным способом визуализации спинальных варикозов является МРТ с усилением парамагнетиком. Однако радиологи, делая акцент на грыжах дисков небольшого размера, нередко оставляют без внимания патологические изменения в эпидуральных венах и параметрах позвоночного канала.

Большинству больных со спинальными варикозами показано консервативное лечение. В нашей серии наблюдений хирургическому лечению подверглись двое пациентов пожилого возраста, причем в обоих случаях поводом для операции было ошибочное предположение о дискогенной природе заболевания. Эти наблюдения приходятся на период, когда основным методом диагностики была миелография, а редкие МРТ-установки были мощностью не более 0,4 Тл.

Таким образом, проведенные исследования позволили уточнить нозологическую структуру и особенности клинических проявлений поясничных болей, что, в свою очередь, позволило правильно

планировать применяемые методы обследования и лечения.

Надеемся, что дополнительная информация о таких недостаточно описанных формах патологии, как спондилолистезы, артрозы и артриты, стенозы позвоночного канала и сосудистые поражения, поможет врачам практического звена более рационально использовать имеющийся лечебно-диагностический потенциал, что, в свою очередь, непременно скажется на результатах лечения поясничных болей у гериатрической группы больных.

Выводы

Наиболее распространенными видами патологии позвоночника в пожилом возрасте являются дегенеративно-дистрофические поражения. Подавляющее большинство этих пациентов в хирургическом лечении не нуждаются.

У пациентов старших возрастных групп, страдающих остеохондрозом, спондилолистезом, спондилоартрозом, отмечается тенденция к регрессу патологических проявлений из-за естественной стабилизации пораженного сегмента, обусловленной фибротизацией межпозвоночных дисков, суставных и связочных элементов позвоночника.

Литература

1. Антонов И. П., Дривотнов Б. В. Значение аутоиммунной реакции в патогенезе грыж поясничных межпозвоночных дисков // В кн.: Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии. Минск, 1971. С. 203–207.

2. Благодатский М. Д. Патогенез и хирургическое лечение корешковых синдромов поясничного остеохондроза: Автореф. дис. докт. мед. наук. Л., 1987.

3. Загородный П. И., Загородный А. П. Реабилитационное лечение при спондилогенных заболеваниях нервной системы. М.: Медицина, 1980.

4. Лукачер Г. Я. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника. М.: Медицина, 1985.

5. Митбрейт И. М. Спондилолистез. М., 1978.

6. Осна А. И. Периодизация остеохондроза позвоночника: Метод. реком. Новокузнецк, 1984.

7. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы. М., 1989.

8. Попелянский Я. Ю. Вертеброгенные синдромы поясничного остеохондроза. М., 2003.

9. Шустин В. А., Панюшкин А. И. Клиника и хирургическое лечение дискогенных пояснично-крестцовых радикулоишемий. Л., 1985.

10. Alexander H. A., Burkus J. R., Mithcel J. B. et al. Chymopapain chemonucleolysis versus surgical discectomy in a military population // Clin. orthoped. Related Res. 1989. Vol. 244. P. 158–165.

11. Avouac B., Asorin J., Cerene A. et al. Lombosciatiques // La vie medicale. 1990. Vol. 17. P. 27–32.

12. Guillon M., Fournier J., Vanneville G. et al. Etude des variations de la pression intradiscale en position assise lors d'une sollicitation mecanique verticale «choc» Mou. //Arch. Mal. prof. 1987. № 2. P. 144–146.

13. Meyerding H. W. Spondylolisthesis. Surgical fusion of lumbosacral portion of spinal column and interarticular facets. Use of autogenous bone graft is for relief disabling backache // J. Intern. Coll. Surg. 1956. Vol. 26. P. 556–591.

14. Riihimaki H. Low-back pain, its origin and risk indicators // Scand. J. Work Environm. Hlth. 1991. Vol. 17. P. 81–90.

15. Tailard D. W. Les spondylolisthesis. Ed. Masson: Paris, 1957.

16. Verbiest H. Sur certaines formes rares de compression de la queue de cheval. I: Les stenosis osseuses du canal vertebral. Paris, 1954.

17. Verbiest H. Pathomorphological aspects of development lumbar stenosis //Orthop. Clin. N. Amer. 1975. Vol. 6. P. 177–196.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 662–665

P. M. Gioev¹, R. K. Kantemirova²

NOZOLOGICAL STRUCTURE AND PECULIARITIES OF CLINICAL TENDENCY OF LOW-BACK PAINS IN ELDERLY PEOPLE

¹Russian A. L. Polenov Neurosurgical Institute, 12 ul. Mayakovsky, St. Petersburg 191104; e-mail: gioeva_e@mail.ru; ²G. A. Albrecht Research Center for Medical and Social Screening, Prosthetics and Rehabilitation of the disabled, 50 Bestuzhevskaya ul, St. Petersburg 195067; e-mail: terapium@yandex.ru

There are no publications in our home scientific literature concerning nozological structure of the diseases of the lumbar part of the spine among elderly and senile people. Having used their own research experience of treatment 2102 patients with low-back pain, the authors revealed the percentage of various diseases and specified the peculiarities of their clinical tendency. All that will enable practice doctors to diagnose the diseases in proper time and to determine proper way of inquiry and treatment of elderly patients with low-back pain.

Key words: low-back pain, lumbar osteochondrosis, stenosis, spondylolisthesis, spondiloartrosis

А. Ю. Емельянов, В. В. Флуд, С. В. Трофимова, Е. М. Бухмиллер

**ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ИНСУЛЬТОВ
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

442-й Окружной военный клинический госпиталь, 194124 Санкт-Петербург, пр. Суворовский, 63; e-mail: fna1963@rambler.ru

Обследованы пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения с целью определения факторов, предрасполагающих к развитию инсульта и определяющих в значительной степени исход. Установлена связь между риском развития инсульта и наличием гипертонической болезни, атеросклероза, патологии сердца, сахарного диабета. Показано, что значительная часть данных факторов формируется, как правило, с возрастом. Установлено, что осложнения у пациентов старше 60 лет являются причиной смерти более чем в половине случаев, а непосредственная тяжесть сосудистого поражения мозга — только в $\frac{1}{3}$ случаев. Частота осложнений при инсульте составляет практически 70%. При этом в группах больных с неблагоприятным исходом частота развития осложнений была в 5 раз выше, чем в группах больных с благоприятным исходом.

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, осложнения

Демографическое старение является одним из проявлений изменения возрастной структуры населения в процессе демографического перехода. Если в конце XX в. этот процесс рассматривался как проблема исключительно развитых стран мира с высокими показателями доходов и экономическим уровнем развития, то на сегодня он охватывает все большее число стран, в том числе страны со средним уровнем развития. В странах со «старым» населением сегодня проживает около 1 млрд человек, или 15% населения мира. Прогнозируется, что к 2015 г. в «старых» странах будет проживать уже более 4 млрд человек, или более 55% населения

мира, остальные страны будут находиться «на пороге старости» (табл. 1).

Острые цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее важных медико-социальных проблем современности. Большая распространенность, высокая смертность и частая инвалидизация больных, нередко трудоспособного возраста, выдвигают в настоящее время проблему сосудистых заболеваний головного мозга в ряд приоритетных задач отечественной неврологии.

На сегодня в мире насчитывается около 50 млн человек с цереброваскулярной катастрофой в анамнезе, среди которых основное место занимают инсульты, каждый год поражающие до 5,7 млн человек. В России за период 2001–2006 гг. число перенесших инсульт в среднем за год возрастало на 10,9%, в абсолютном выражении — примерно на 450 тыс. чел. Уровень заболеваемости инсультом в России составляет в отдельных регионах от 2,5 до 3,0‰ [2, 3, 5, 6]. При этом риск развития инсульта существенно повышается с возрастом. Если среди лиц в возрасте 45–54 лет частота инсультов составляет один на 1000 человек в год, то в возрасте 65–74 лет — один на 100 человек, а старше 85 лет — один на 30 человек [4]. Заболеваемость инсультом в возрасте старше 55 лет удваивается с каждым десятилетием жизни. Ожидается, что в ближайшие 25 лет в развитых странах значимость

Таблица 1

Демографическое старение населения в отдельных группах стран мира

Группа стран	Доля населения в возрасте 65 лет и старше, % от общей численности населения		Численность населения			
	2003 г.	2015 г.	млн чел.		% от общей численности населения	
			2003 г.	2015 г.	2003 г.	2015 г.
С высоким доходом	12,8	17,7	948,3	1005,6	15,0	13,9
Со средним доходом	5,8	8,6	2748,6	3028,6	43,5	42,0
С низким доходом	3,4	4,9	2614,5	3182,5	41,5	44,1
Весь мир	6,0	8,4	6313,8	7219,4	100,0	100,0

инсульта как медико-социальной проблемы еще более возрастет, о чем свидетельствует «старение» населения и увеличение доли лиц с факторами риска [9]. Ежегодное увеличение частоты инсульта в России составляет 6,5–9,2%. В последние годы частота инсультов стала превышать количество инфарктов миокарда, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Летальность от инсульта в острой стадии заболевания составляет от 25 до 42%; в течение года умирают около половины больных, при этом доля цереброваскулярных заболеваний в структуре общей смертности составляет 21,4%, а основная доля погибших приходится на больных пожилого и старческого возраста [1, 7, 8].

В настоящее время установлено, что инсульт является исходом многокомпонентного процесса, включающего предуготованность системы кровообращения к декомпенсации мозгового кровообращения из-за возрастных или приобретенных изменений. При этом, основой патогенеза заболевания является гетерогенность — многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития инсультов. Выделяют два основных типа инсультов: ишемические, развивающиеся в 80% случаев, и геморрагические — в 20%.

Изучению проблемы острых цереброваскулярных заболеваний посвящено большое количество научных исследований, в которых всесторонне рассматриваются вопросы этиопатогенеза, факторы риска, клиника, диагностика и лечение. Между тем, в доступной литературе имеются лишь единичные публикации о причинах смерти больных пожилого и старческого возраста с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), в том числе связанных с острой экстрацеребральной патологией и осложнениями. Отсутствуют основные информационные маркеры прогнозирования исходов ОНМК у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Для оценки частоты летальных исходов нами было проведено сплошное исследование 454 пациентов с ОНМК. По его данным, частота летальных исходов достоверно возрастала в более старших возрастных группах: в группе до 60 лет составила 9,6% (ишемический инсульт — 5,7%, геморрагический — 42,1%); в группе 60–74 года — 25,3% (ишемический инсульт — 21,2%, геморрагический — 66,7%); в группе старше 74 лет — 42,9% (ишемический инсульт — 38,4%, геморрагический — 76,9%). Таким образом, возраст является независимым фактором риска не только развития инсульта, но и неблагоприятного течения заболевания.

В дальнейшем проведен анализ клинико-инструментальных данных и результатов аутопсии 171 больного с ОНМК; из них 95 случаев закончились летальным исходом (1-я группа, основная), 76 — с благоприятным исходом (2-я группа, контрольная). Среди 171 больного было 160 мужчин и 11 женщин.

Все больные были разделены на три группы по возрасту: пациенты до 60 лет, от 60 до 74 лет, старше 74 лет.

Результаты и обсуждение

В течение первых суток летальный исход наступил в четырех случаях (4,2%); в течение 1-й недели — в 39 случаях (41,1%); на 2-й — у 30 больных (31,6%); на 3-й — у 16 (16,8%); более трех недель — у 9 (9,5%).

Факторы, предрасполагающие к развитию инсульта и определяющие в значительной степени его исход, формируются, как правило, с возрастом. К ним относят гипертоническую болезнь, атеросклероз, патологию сердца, сахарный диабет (табл. 2).

Существует прямая зависимость между риском развития церебрального инсульта и уровнем артериального давления (АД). Повышение АД обнаруживалось практически у всех больных. При этом показатели АД на момент развития инсульта достоверно различались в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами. Наиболее выраженные изменения были в группе больных до 60 лет и у людей с высоким диастолическим АД.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания, %

Сопутствующие заболевания	Возраст, лет					
	до 60		60–74		старше 74	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Церебральный атеросклероз	68,5	57,9	100	100	100	100
Гипертоническая болезнь	88,8	89,5	100	85,7	94,1	91,5
Стенокардия	88,8	63,2	82,8	85,7	95,2	88,3
Сахарный диабет	33,4	5,3	17,3	0	18,9	9,5

Значимым фактором риска развития инсульта является атеросклероз. При этом более чем в 90 % случаев у больных старше 60 лет атеросклероз сочетался с гипертонической болезнью. Следующий по значимости фактор риска принадлежит кардиологическим заболеваниям. Ишемическая болезнь сердца и стенокардия сопутствовали развитию инсульта более чем в 80 % случаев, достоверно отличаясь в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами в группе до 60 лет. Таким образом, цереброваскулярные нарушения при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца по мере старения значительно учащаются.

Несмотря на укоренившееся представление о значимости сахарного диабета как фактора риска развития инсульта, наше исследование показало значительную роль его в развитии цереброваскулярной патологии в группе больных моложе 60 лет. У больных старших возрастных групп диабет II типа соответствовал эпидемической распространенности, характерной в данных возрастных группах. В то же время, в зависимости от исхода заболевания выявляются достоверные различия. У больных с летальным исходом инсульта сахарный диабет II типа в стадии декомпенсации регистрируется достоверно чаще, чем в группах больных с благоприятным исходом. Таким образом, диабет у больных старше 60 лет в большей степени влияет на исход заболевания, чем на развитие инсульта.

Особую группу пациентов с высоким абсолютным риском развития острой цереброваскулярной патологии составляют больные, у которых артериальная гипертензия, развившаяся на фоне церебрального и общего атеросклероза, отягощена соматической патологией — ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, что особенно ярко проявляется у лиц старших возрастных групп.

Осложнения, присоединяющиеся к основному патологическому процессу, чаще являются причи-

ной смерти, чем сам инсульт (табл. 3). У перенесших инсульт в возрасте старше 60 лет осложнения являются причиной смерти более чем в половине случаев, а непосредственная тяжесть сосудистого поражения мозга — только в $1/3$ случаев. Частота осложнений при инсульте составляет практически 70 %. При этом, в группах больных с неблагоприятным исходом частота развития осложнений была в 5 раз выше, чем в группах больных с благоприятным исходом.

По прогностической значимости и непосредственной угрозе для жизни выделяют две группы осложнений:

— непосредственно обусловленные грубым обширным повреждением структур мозга (перифокальный отек, блокада ликворосодержащих путей, дислокация и вклинение мозжечка в большое затылочное отверстие, окклюзионная гидроцефалия, вторичный стволовой синдром и др.);

— развивающиеся в относительно поздние сроки с момента развития инсульта (пневмония, трофические поражения кожи, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, желудочно-кишечные кровотечения и др.).

Увеличение частоты осложнений в структуре причин смерти сопряжено с уменьшением числа случаев смерти из-за непосредственной тяжести инсульта. Данное обстоятельство обусловлено, в первую очередь, прогрессирующей с возрастом атрофией мозговых структур и, соответственно, увеличением объема субарахноидального пространства и резервных ликворных цистерн в области основания мозга. Отек головного мозга у больных старше 60 лет встречался только у $1/3$ больных с неблагоприятным исходом. Проведенное исследование показало, что летальные исходы при инсультах из-за присоединения к основному патологическому процессу соматических осложнений происходят в

Таблица 3

Осложнения инсультов, %

Осложнения	Возраст, лет					
	до 60		60–74		старше 74	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Пневмония	55,5	0	44,9	4,8	87,5	9,5
Инфаркт миокарда	22,3	0	20,6	0	17,7	0
Тромбоэмболия легочной артерии	11,1	5,3	13,7	4,8	17,7	5,1
Отек мозга	16,6	0	20,6	0	29,4	0
Повторный инсульт	22,3	5,3	44,9	19	35,3	9,6

1,4 раза чаще, чем из-за тяжести сосудистого поражения мозга.

Наиболее частой причиной смерти при инсульте является пневмония. Частота пневмонии отчетливо увеличивается с возрастом: до 74 лет она развивается у 50 % больных с неблагоприятным исходом, старше 74 лет — практически у 90 % больных.

Тромбоэмболия легочной артерии диагностируется в течение первых 7 сут после развития инсульта примерно у 11 % больных в возрасте до 60 лет, а летальность при этом составляет около 50 %; в старших возрастных группах она увеличивается до 17,7 % в группе с неблагоприятным исходом.

Значимым фактором в группах больных с неблагоприятным исходом является повторное нарушение мозгового кровообращения, при этом по мере увеличения возраста летальность достоверно увеличивалась в два раза.

Выводы

Таким образом, неблагоприятный прогноз клинического течения и исхода в остром периоде инсульта у больных пожилого и старческого возраста определяется не столько тяжестью нарушения мозгового кровообращения, сколько количеством и тяжестью развившихся осложнений, а лечение, помимо стандартной нейропротективной терапии, должно быть направлено на предотвращение и купирование

возможных осложнений. Профилактика развития инсультов в пожилом и старческом возрасте должна быть направлена на лечение гипертонической болезни, атеросклероза, патологии сердца и купирование сахарного диабета — основных факторов развития нарушений мозгового кровообращения.

Литература

1. Виленский Б. С. По материалам V Международного конгресса по проблемам инсульта. Ванкувер, Канада, 2004 г. // Неврол. журн. 2005. Т. 10. № 4. С. 55–62.
2. Виленский Б. С. Инсульт — современное состояние проблемы // Неврол. журн. 2008. Т. 13. № 2. С. 4–10.
3. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт (прилож. к журн. «Неврология и психиатрия»). 2003. № 9. С. 114.
4. Парфенов В. А. Повторный ишемический инсульт у больных с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9. № 10. С. 3–9.
5. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Consilium Medicum. (прилож. № 1). 2005. С. 10–12.
6. Суслина З. А., Варакин Ю. А., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М., 2006.
7. Gregov D., Termerov J., Korsa J. et al. Age dependence of flow velocities in carotid arteries (in Czech) // Ues a Slov Neurol. Neurochir. 2004. Vol. 67/100. P. 409–414.
8. Heiss W. D., Kracht L. W., Thiel A., Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischemia // Brain. 2001. Vol. 124. P. 20–29.
9. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and evaluation of new therapies // Publ. Hlth. 1998. Vol. 112. P. 103–112.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 666–669

A. Y. Emelianov, V. V. Flud, S. V. Trofimova, E. M. Bukhmiller

FACTORS OF DEVELOPMENT AND CLINICAL OUTCOME OF STROKES IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

442 District Military Clinical Hospital, 63 Suvorovski pr., St. Petersburg 194124; e-mail: fna1963@rambler.ru

Patients with acute stroke have been examined, in order to determine the factors leading to disposition to stroke development and sufficiently predetermining the outcome. The relation between the risk of stroke development on the background of hypertension, atherosclerosis, heart pathology, diabetes mellitus, has been established. It has been shown that the majority of the above factors tend, as a rule, to develop with age. It has been established that complications in patients older than 60 years cause death in more than half of cases, while direct severity of vascular affection — in only one third of cases. Frequency of stroke complications makes practically 70 %. At the same time, frequency of complications was 5 times higher in groups of patients with unfavorable outcome than in groups of patients with favorable outcome.

Key words: stroke, risk factors, complications

А. А. Абусуев

ПЕРФТОРАН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Дагестанская государственная медицинская академия, 367000 Махачкала, пл. Ленина, 1; e-mail: geli_respect@mail.ru

Одной из актуальных проблем остается выбор метода лечения гериатрических пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Обследованы 220 пациентов пожилого возраста с ОИМ, из которых 93 получали стандартную тромболитическую терапию, 62 — перфторан и 65 — комбинированную терапию стрептазой и перфтораном. Эффективность проведенной терапии оценивали по данным ЭКГ и клинической картины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что своевременное применение комбинированной терапии стрептазой и перфтораном в комплексном лечении ОИМ у пациентов пожилого возраста способствует повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: *пожилой возраст, реперфузия миокарда, аритмии, клиническое течение, перфторан*

Несмотря на достигнутые за последние десятилетия очевидные успехи в терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ), в первую очередь благодаря широкому внедрению в клиническую практику тромболитической терапии (ТЛТ) и коронарной ангиопластики, смертность и потеря трудоспособности продолжают оставаться высокими [2, 11, 14, 18, 20]. Среди этих больных по-прежнему большую группу составляют пациенты пожилого возраста. Такие больные представляют группу высокого риска смерти в течение первых нескольких суток от начала заболевания. Пожилой возраст — независимый фактор риска; почти 85 % умерших от ишемической болезни сердца — в возрасте 65 лет и старше [21]. По данным ряда исследователей, повышение возраста на 10 лет приводит к росту риска смерти от инфаркта миокарда почти на 50 % [22].

Возрастные особенности риска смерти являются детерминирующими факторами исхода заболеваний, определяющих прогноз и индивидуальные характеристики тактики ведения больных [9].

Известно, что быстрая и эффективная реперфузия коронарных артерий является ведущим фактором в ограничении повреждений миокарда у больных с ОИМ. С этой целью применяется ТЛТ, которая входит в перечень стандартных лечебных мер у таких больных с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ и остается основным методом коронарной ре-

перфузии [13]. По данным некоторых исследователей, у значительной части пациентов отмечают ее недостаточную эффективность, отягощение клинического течения и рост частоты осложнений, даже при использовании современных фибринолитических тромболитиков [16, 23]. Наличие противопоказаний (а с возрастом их становится еще больше) ограничивает широкое применение ТЛТ у пациентов пожилого возраста [11, 17, 19]. Поэтому поиск новых и совершенствование существующих методов ведения больных с ОИМ, особенно в пожилом возрасте, остается актуальной проблемой.

По данным клинко-экспериментальных исследований, есть основание допустить, что применение перфторана, который обладает газотранспортными, гемодинамическими, кардиопротекторными, микроциркуляторными, реологическими и мембранстабилизирующими свойствами, позволит предотвратить или уменьшить вероятность летального исхода при ОИМ [3, 4, 6, 8]. В ряде исследований отмечено улучшение течения ОИМ при применении перфторана [1, 7, 10]. Однако в научной литературе сведения о применении перфторана у больных с ОИМ в пожилом возрасте отсутствуют. Учитывая вышесказанное и актуальность проблем течения и исхода ОИМ, целью настоящего исследования была оценка возможностей применения перфторана в комплексной терапии у больных в пожилом возрасте. Это послужило основанием для включения перфторана в программу лечения больных ОИМ.

Материалы и методы

При выполнении настоящего исследования обследованы 220 больных с ОИМ, из них 186 мужчин и 34 женщины (средний возраст $66,23 \pm 3,35$ года). Все обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я — 93 больных, которые получали системную ТЛТ стрептазой в дозе 1500000 ЕД в течение 30–60 мин в первые 6 ч от начала заболевания; 2-я — 62 человека, в комплексном лечении которых применялся перфторан;

3-я — 65 больных с ОИМ, получавших комбинированное лечение стрептазой и перфтораном.

Перед инфузией перфторана, для предупреждения развития аллергической реакции, проводили премедикацию гормональными и антигистаминными препаратами: преднизолоном 30 мг и пипольфеном 50 мг внутримышечно.

Затем проводили биологическую пробу: после медленного введения первых пяти капель препарата прекращали инфузию на 3 мин, затем вводили еще 30 капель и снова прекращали вливание на 3 мин и оценивали реакции. При хорошей переносимости препарата и отсутствии реакции продолжали инфузию перфторана из расчета 3–5 мл/кг массы тела больного со скоростью 35–40 капель в минуту под контролем артериального и центрального венозного давления. Перфторан вводили через отдельную систему для инфузий, исключив предварительное введение по ней коллоидных растворов.

Несмотря на проведенную премедикацию, у трех больных с ОИМ, которые получали в комплексной терапии перфторан, наблюдались реакции. Аллергические реакции у двух больных проявлялись кожным зудом, покраснением кожи и головной болью. У одного больного отмечено снижение АД и учащение пульса. При возникновении этих реакций инфузию перфторана немедленно прекращали и вводили десенсибилизирующие, глюкокортикоидные и вазопрессорные средства. Затем при стабилизации состояния больных с ОИМ продолжали инфузию перфторана; повторные реакции у этих больных не отмечены.

Исследования функции сердца осуществляли методом эхокардиографии, которую выполняли на многофункциональном ультразвуковом эхотомоскопе «Сономед-400» («Спектрмед», Россия). Исследование осуществляли в соответствии с общепринятой методикой. Регистрацию ЭКГ проводили в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе 6 НЕК (Германия).

Критериями успешной реперфузии, по данным литературы, считается возвращение сегмента ST к изолинии на ЭКГ, уменьшение или купирование болевого синдрома и реперфузионные аритмии [12, 15].

Для статистической обработки результатов была применена программа Биостат. Анализ проводили по среднеарифметической (*M*) величине и стандартному отклонению (*sd*). Разница средних значений параметров между группами определялась по критериям Стьюдента, разница до и после — по парному кри-

терию Стьюдента. Отличие средних значений между выборками считались достоверными при $p < 0,05$. Достоверность отличия долей между группами рассчитывали для *z*-критерия Йейтса.

Результаты и обсуждение

Проанализировано клиническое течение ОИМ во всех трех группах больных (табл. 1). В 1-й группе из 93 больных с ОИМ, которым проводилась ТЛТ, реперфузия инфарктзависимой коронарной артерии была отмечена у 49 (52,7%) пациентов. Из этих 93 больных 29 (31,2%) поступили в стационар в течение первых двух часов от начала заболевания, при этом реперфузия инфарктзависимой коронарной артерии наблюдалась у 18 (62,1%) из них.

Из 43 (46,2%) больных, госпитализированных в течение 4 ч с момента появления ангинозного приступа, реперфузия выявлена у 23 (53,5%). Среди 21 (22,6%) больного, поступившего в стационар в течение 6 ч, реперфузия зафиксирована у 8 (38,1%).

Так, во 2-й группе у 62 больных с ОИМ, которые получали перфторан, реперфузия инфарктзависимой коронарной артерии наблюдалась у 33 (53,2%). Из 62 больных 21 (33,9%) поступил в стационар в течение 2 ч от начала ангинозного приступа, при этом реперфузия инфарктзависимой коронарной артерии наблюдалась у 13 (61,9%).

Из 25 (40,3%) больных, госпитализированных в течение 4 ч с момента появления продолжительных загрудинных болей, реперфузия выявлена у 13 (52,0%). Из 16 (25,8%) больных, поступивших в стационар в течение 6 ч, реперфузия наблюдалась у 7 (43,7%).

Из 65 больных 3-й группы у 47 (72,3%) после проведенной комбинированной терапии с перфтораном и стрептазой отмечена положительная динамика. В этой группе 23 (35,4%) пациента

Таблица 1

Частота положительного эффекта терапии больных с ОИМ в зависимости от времени начала ангинозного приступа

Группа	n, чел.	Количество больных с положительным эффектом, n (%)	Время после начала ангинозного приступа					
			2 ч		4 ч		6 ч	
			n	n (%) ^{2)*}	n	n (%) ^{2)*}	n	n (%) ^{2)*}
1-я	93	49 (52,7)	29	18 (62,1)	43	23 (53,5)	21	8 (38,1)
2-я	62	33 (53,2)	21	13 (61,9)	25	13 (52,0)	16	7 (43,7)
3-я	65	47 (72,3) ^{1)*}	23	19 (82,6)	28	20 (71,4)	14	8 (57,1)

^{1)*} $p < 0,05$ для *z*-критерия Йейтса по сравнению с 1-й и 2-й группами

^{2)*} Количество больных, у которых отмечен положительный эффект

поступили в стационар в течение первых 2 ч от начала заболевания, при этом реперфузия инфарктзависимой коронарной артерии наблюдалась у 19 (82,6%). Из 28 (43,1%) больных, госпитализированных в течение 4 ч с момента появления болевого синдрома, реперфузия наблюдалась у 20 (71,4%). Из 14 (21,5%) больных, поступивших в стационар в течение 6 ч, реперфузия зафиксирована у 8 (57,1%). Частота положительного эффекта терапии больных с ОИМ 3-й группы статистически значимо превышает аналогичный показатель в 1-й и 2-й группах.

Важным критерием оценки влияния перфторана на течение ОИМ является величина суммарного подъема сегмента ST. Как видно из табл. 2, исходные показатели суммарного подъема сегмента ST во всех группах больных с ОИМ были практически одинаковы.

Сравнительный анализ позволяет сделать вывод о том, что снижение сегмента ST через 30 мин после начала лечения наиболее значимо проявлялся у больных с ОИМ 3-й группы. Так, в этой группе больных снижение сегмента ST через 30 мин после начала лечения отмечено на 21,3% от исходной величины, а во 2-й и 1-й группах — на 14,5% и 18,3%, соответственно. Следует отметить, что снижение сегмента ST отмечалось и в 1-й группе больных, получавших ТЛТ. Снижение сегмента ST во 2-й группе больных, получавших перфторан без ТЛТ, было менее интенсивное по сравнению с остальными группами больных. На 60-й минуте после начала лечения и в последующие сроки доля больных 3-й группы, у которых отмечалось позитивное смещение сегмента ST, закономерно превышала аналогичный показатель в 1-й и 2-й группах; исключение составляет трехчасовой период. С

увеличением времени после начала лечения доля больных с позитивным смещением сегмента ST в 1-й и 2-й группах снижалась. Через 120 мин после начала лечения в 3-й группе больных снижение сегмента ST продолжалось и составило 30,5%, по сравнению с 60-й минутой после начала лечения. В этой же группе больных, на 120-й минуте после начала лечения, снижение сегмента ST по сравнению с исходной величиной составило 59,0%, а в 1-й группе больных снижение аналогичного сегмента ST — 20,5% по сравнению с предыдущим показателем. По сравнению с исходными данными, этот показатель был равен 48,3%. Во 2-й группе больных снижение сегмента ST на 120-й минуте было в пределах 22,7%, а по сравнению с исходными данными — 45,2%. Анализируя полученные данные, можно отметить, что на 120-й минуте после начала лечения у больных с ОИМ во всех трех группах самое выраженное снижение сегмента ST зафиксировано в 3-й группе больных, получавших комбинированное лечение с применением перфторана и ТЛТ.

К 3-му часу снижение сегмента ST в 1-й и 3-й группах больных с ОИМ заметно уменьшилось, а в 2-й группе оставалось на уровне 20,6%, по сравнению со значением этого показателя на 120-й минуте. К 6-му часу после начала ангинозной боли снижение сегмента ST ускорилось, в основном, в 3-й группе больных с ОИМ и составило 19,0%, по сравнению с предыдущим показателем. В 1-й и 2-й группах больных снижение сегмента ST было менее выражено и существенной разницы между ними не отмечено: соответственно, на 10,7 и 11,1%. К концу первых суток самое большое снижение сегмента ST было отмечено в 3-й группе больных с ОИМ и составило 29,4%, по сравнению с уровнем

Таблица 2

Динамика смещения сегмента ST (мм) у больных с ОИМ, $M \pm SD$

Время снижения сегмента ST	Группа больных		
	1-я, n=93	2-я, n=62	3-я, n=65
Исходное	6,0±0,9	6,2±0,7	6,1±0,7
30 мин	4,9±0,8 (18,3%)*	5,3±0,7 (14,5%)*	4,8±0,6 (21,3%)*
60 мин	3,9±0,6 (20,4%)*	4,4±0,40 (16,9%)*	3,6±0,6 (25,0%)*
120 мин	3,1±0,4 (20,5%)*	3,4±0,5 (22,7%)*	2,5±0,5 (30,5%)*
3 ч	2,8±0,5 (9,6%)*	2,7±0,4 (20,6%)*	2,1±0,4 (16,0%)*
6 ч	2,5±0,5 (10,7%)*	2,4±0,5 (11,1%)*	1,7±0,5 (19,0%)*
24 ч	1,9±0,4 (24,0%)*	1,7±0,4 (29,2%)*	1,2±0,4 (29,4%)*
48 ч	1,3±0,3 (31,6%)*	1,1±0,2 (35,3%)*	0,4±0,3 (66,6%)*

* $p < 0,05$ для парного критерия Стьюдента по сравнению с предыдущими значениями

6-го часа. В 1-й группе больных с ОИМ, получивших ТЛТ, снижение сегмента *ST* было минимальным по сравнению с другими группами и составило 24,0%. Во 2-й группе больных снижение сегмента *ST* было выше, чем в 1-й (29,2%).

Необходимо отметить, что через 120 мин после начала лечения степень смещения сегмента *ST* во всех трех группах статистически значимо уменьшается, а к концу первых суток вновь возрастает и держится до 48 ч.

Установлено, что в первые сутки наблюдения время смещения сегмента *ST* уменьшалось с увеличением сроков после лечения, то есть между периодом смещения *ST* и сроком после начала терапии имеется обратная связь.

К концу 2-х суток снижение сегмента *ST* более всего выражено в 3-й группе больных и составило 66,6%, достигнув изолинии. В 1-й и 2-й группах темпы снижения сегмента *ST* были, соответственно, 31,6 и 35,3%, по сравнению с предыдущими показателями. Частота снижения сегмента *ST* в 3-й группе больных превышает аналогичные показатели в 1-й и 2-й группах.

Во все периоды наблюдений смещение сегмента *ST* было статистически значимо меньше, по сравнению с предыдущим периодом.

Отмечено, что в 3-й группе больных, по сравнению с остальными группами, сегмент *ST* претерпевал более быструю динамику и значимо раньше возвращался на изолинию: в 3-й группе — в среднем через 2,1 сут от начала заболевания, в 1-й — через 2,8 сут, а во 2-й группе — через 2,7 сут.

Таким образом, применение перфторана в комплексном лечении больных с ОИМ в пожилом возрасте способствует более раннему переходу в подострую стадию инфаркта миокарда.

Анализ реперфузионной аритмии, возникающей у больных с ОИМ после проведенной терапии, позволяет сформулировать следующие виды

аритмий (табл. 3). Так, в 1-й группе больных с ОИМ, получивших ТЛТ, нарушения ритма сердечной деятельности отмечались во время введения стрептазы или в первые 40–60 мин после прекращения инфузии. Всего было выявлено: синусовая тахикардия — у 18 (19,3%) больных; экстрасистолии — у 59 (63,4%); пароксизмы нарушений ритма по типу мерцательной аритмии — у 13 (14,0%); нарушения проводимости по типу атриовентрикулярной блокады — у 10 (10,7%). У 2 (2,2%) больных во время реперфузии была зарегистрирована фибрилляция желудочков.

Во 2-й группе отмечалась синусовая тахикардия у 8 (12,9%) больных, экстрасистолии — у 6 (9,7%), пароксизмы нарушений ритма по типу мерцательной аритмии — у 5 (8,1%). Нарушения проводимости по типу атриовентрикулярной блокады и фибрилляции желудочков не отмечены ни у одного больного.

В 3-й группе больных с ОИМ, получивших комплексное лечение перфтораном в сочетании со стрептазой, отмечались следующие аритмии: синусовая тахикардия — у 11 (16,9%) пациентов; экстрасистолии — у 8 (12,3%); пароксизмы нарушений ритма по типу мерцательной аритмии — у 4 (6,1%); нарушения проводимости по типу атриовентрикулярной блокады — у 2 (3,0%); фибрилляции желудочков не отмечены ни у одного больного, как и во 2-й группе.

На основании полученных данных можно заключить, что в 1-й группе больных экстрасистолии регистрировались достоверно чаще, чем во 2-й и 3-й, как и синусовая тахикардия, пароксизмы мерцательной аритмии, атриовентрикулярная блокада. При этом частота этих аритмий во 2-й и 3-й группах была недостоверно ниже, чем в 1-й (см. табл. 3). Кроме этого, у 2 больных 1-й группы отмечалась фибрилляция желудочков, чего не наблюдалось во 2-й и 3-й группах.

Таблица 3

Реперфузионные аритмии у больных с ОИМ

Нарушение ритма и проводимости	Группа больных		
	1-я, n=93	2-я, n=62	3-я, n=65
Синусовая тахикардия	18 (19,3%)	8 (12,9%)	11 (16,9%)
Экстрасистолии	59 (63,4%)	6 (9,7%)*	8 (12,3%)*
Пароксизмы мерцательной аритмии	13 (14,0%)	5 (8,1%)	4 (6,1%)
Атриовентрикулярная блокада	10 (10,7%)	–	2 (3,0%)
Фибрилляция желудочков	2 (2,2%)	–	–

* $p < 0,001$ для поправки Йейтса по отношению к 1-й группе

У всех больных с ОИМ, получавших в комплексном лечении перфторан, нарушения ритма были кратковременными, не отражались на состоянии и самочувствии больных, проходили самостоятельно, не требовали дополнительных лечебных мер. В то же время отмечено, что при применении перфторана у больных с ОИМ реперфузионные аритмии встречаются реже, чем при ТЛТ. Скорее всего, можно предположить, что перфторан обладает антиаритмическими свойствами, что совпадает с данными литературы [5, 7].

На основании результатов исследования можно заключить, что у больных, которые получали комбинированное лечение перфтораном и ТЛТ с состоявшейся реперфузией коронарной артерии, наблюдалось более благоприятное клиническое течение ОИМ по сравнению с больными, у которых реперфузия оказалось безуспешной. Так, у больных, получавших комбинированное лечение, отмечено купирование болевого синдрома, ангинозные приступы не рецидивировали, признаки сердечной недостаточности проходили или ограничивались умеренной тахикардией.

Помимо прекращения ангинозных болей, лечение перфтораном способствовало устранению общего дискомфорта, исчезновению одышки, чувства беспокойства, тревоги и страха.

Выводы

Включение перфторана в комплексное лечение пациентов пожилого и старческого возраста с ОИМ способствует повышению эффективности лечения.

Интенсивность снижения сегмента *ST* во времени при применении перфторана больше и статистически значимо нарастает во все сроки наблюдения.

Включение перфторана в комплексную терапию больных с ОИМ способствует снижению риска возникновения аритмий.

Целесообразно включение перфторана в комплексную терапию ОИМ.

Литература

1. Алиев О. М., Алиева М. Г., Абусуев А. А. Инфузия перфторана при остром инфаркте миокарда // Анест. и реаниматол. 2002. № 6. С. 36–38.
2. Баев В. В. Затраты на стационарное лечение с применением тромболитика у больных с острым инфарктом миокарда // Клини. геронтол. 2006. № 8. С. 31–33.
3. Жданов Г. Г., Соколов И. М. Тканевая гипоксия при остром инфаркте миокарда и возможные пути ее коррекции // Анест. и реаниматол. 2001. № 3. С. 51–54.

4. Иваницкий Г. Р. Биофизические основы создания перфторуглеродных сред и газотранспортных кровезаменителей: Обзор // В сб.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2001. С. 4–48.

5. Исламов Б. И., Ладиков Ю. В., Саксон М. Е., Белоярцев Ф. Ф. Защитное действие эмульсии фторсоединений от реперфузионных повреждений миокарда // Кардиология. 1986. № 5. С. 114–115.

6. Кузнецова И. Н. Влияние эмульсий перфторуглеродов на реологические параметры крови // Биофизика. 2001. Т. 46. № 4. С. 761–764.

7. Мороз В. В., Афонин Н. И., Афонина Н. Антиаритмический эффект перфторана // В сб.: Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине: Тез. Всерос. научн. конф. 19–20 июня 2001 г. СПб.: ВМедА, 2001. С. 50–52.

8. Поздняков О. М. Влияние перфторана на микроциркуляцию и органы-мишени на ранних стадиях атерогенеза // Пат. физиол. 2003. № 4. С. 15–18.

9. Титков А. Ю., Козлов К. Л., Титков Ю. С., Коротков Д. А. Особенности реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС // Успехи геронтол. 2003. Вып. 11. С. 80–83.

10. Усенко Л. В., Эстрин А. А., Перцева Т. А., Черкасова О. Г. Противоишемические эффекты перфторана у больных с острым инфарктом миокарда // В сб.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1997. С. 174–186.

11. Cannon C. P., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1495–1504.

12. Christenson R. H., Ohman E. M., Topf E. J. et al. Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatin kinase-MB, and clinical variables // Circulation. 1997. Vol. 96(6). P. 1776–1782.

13. Collet J.-P., Montalescot G., Le May M. et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis. A multiple meta-analyses approach according to the type of strategy // J. Amer. Coll. Cardiol. Oct. 3. 2006. Vol. 48. P. 1326–1335.

14. Fernandez-Avilas F., Alonso J. J., Castro-Beiras A. et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemiaguided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 1045–1053.

15. Ganz W., Buchbinder N., Marcus H. et al. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction // Amer. Heart J. 1981. Vol. 101(1). P. 4–13.

16. Gershlick A. H., Stephens-Lloyd A. S., Hughes S. et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. Dec. 29. 2005. Vol. 353. P. 2758–2768.

17. Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of guidelines improves the standard of care. The viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI Registry) // Circulation. May 23. 2006. Vol. 113. P. 2398–2405.

18. Le May M. R., Wells G. A., Labinaz M. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI Study) // J. Amer. Coll. Cardiol. Aug. 2. 2005. Vol. 46(3). P. 417–424.

19. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // J.A.M.A. 2004. Vol. 291. P. 1071–1080.

20. Stenestrand U., Lindbäck J., Wallentin L. for the RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction // J.A.M.A. October 11. 2006. Vol. 296. P. 1749–1756.

21. Van Domburg R. T., Sonnenschein K., Nieuwlaar R. et al. Sustained benefit 20 years after reperfusion therapy in acute

myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. July 5. 2005. Vol. 46. P. 15–20.

22. White H. D., Aylward P. E. G., Huang Z. et al. Mortality and morbidity remain high despite Captopril and or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction. Results from

the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) // Circulation. Nov. 29. 2005. Vol. 112. P. 3391–3399.

23. Wijeyesundera H. C., Vijayaraghavan R., Nallamothe B. K. et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials // J. Amer. Coll. Cardiol. Jan. 30. 2007. Vol. 49. P. 422–430.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 670–675

A. A. Abusuev

PERFTORAN IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN ELDERLY PATIENTS

Daghestan State Medical Academy, 1 pl. Lenina, Makhachkala 367000, Daghestan; e-mail: geli_respect@mail.ru

One of actual problems is the choice of a method to treat geriatric patients with acute myocardial infarction. 220 elderly patients with acute myocardial infarction were examined; 93 of them were given standard thrombolytic therapy, 62 patients were given perftoran and 65 patients were given combined therapy by streptase and perftoran. Efficiency of the therapy was estimated by results of ECG and clinical data. The obtained results prove that timely application of combined therapy by streptase and perftoran in complex treatment of acute myocardial infarction in elderly patients promotes efficacy of the treatment.

Key words: *elderly, myocardial reperfusion, arrhythmias, clinical course, perftoran*

Т. А. Боровкова

ФИНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПОГИБШИХ ОТ РАЗНЫХ ПРИЧИН

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru

У 62 больных пожилого и старческого возраста, погибших в результате разных заболеваний, за 2–4 сут до наступления летального исхода проводили ультразвуковое доплерографическое исследование прецеребральных и церебральных сосудов, а посмертно — патоморфологическое и морфометрическое исследования сосудистого русла. Выявлено, что финальное состояние церебрального кровотока зависит как от наличия цереброваскулярной патологии, так и от иных фоновых и сопутствующих заболеваний. При этом наиболее опасным представляется снижение цереброваскулярного резерва, которое в сочетании с атеросклеротическими стенозами, ишемическими изменениями вещества головного мозга, миокарда приводит к рассогласованности в деятельности всех трех контуров ауторегуляции мозгового кровообращения — миогенного, метаболического, нейрогенного, что способствует неблагоприятному исходу как цереброваскулярной патологии, так и иных заболеваний. Необходимо исследование состояния церебрального кровообращения и его коррекция у пожилых больных независимо от клинического варианта ведущего патологического процесса.

Ключевые слова: *церебральный кровоток, ауторегуляция*

Состоянию мозгового кровообращения при той или иной цереброваскулярной патологии посвящено множество работ. Но при этом, как правило, результаты проводимых исследований подтверждают или опровергают клинический диагноз. Результаты патоморфологических исследований сопоставляются в единичных случаях и, как правило, только при смерти больных от острых цереброваскулярных катастроф. Именно возможность проведения подобного рода сопоставлений при разных, не только цереброваскулярных, заболеваниях послужила поводом для настоящего исследования.

Цель исследования — изучение финального состояния церебральной гемодинамики у больных пожилого и старческого возраста, погибших в ближайшее после проведенного исследования время от разных причин, и сопоставление полученных данных с результатами патоморфологических исследований.

Материалы и методы

Изучены истории болезни 62 больных в возрасте от 62 до 84 лет (средний возраст $74,45 \pm 2,01$ года), погибших от разных причин в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн. Все пациенты, включенные в исследование по признаку непосредственной причины смерти, подтвержденной патологоанатомически, были подразделены на 4 сравниваемые группы: 1-я — больные, погибшие в результате коронарной патологии, от острого инфаркта миокарда (ОИМ), $n=26$; 41,94%; 2-я — погибшие в результате цереброваскулярной патологии, от ишемического инсульта (ИИ), $n=8$; 12,9%; 3-я — погибшие вследствие онкологической патологии, $n=17$; 27,42%; 4-я — погибшие в результате заболеваний органов дыхания, $n=11$; 17,74%. Всем больным за 2–4 сут до наступления летального исхода было проведено ультразвуковое доплерографическое исследование (УЗДГИ) пре- и церебральных сосудов, что позволило расценить результаты исследования как объективное свидетельство участия функционального состояния мозгового кровообращения в танатогенезе. Появилась также возможность сопоставления результатов данного УЗДГИ не только с нозологическими вариантами патологии каждого больного и ее клиническими характеристиками, но и с результатами морфологических и морфометрических исследований сосудов головного мозга и сердца, полученных при аутопсии. Это позволило рассмотреть ряд функционально-морфологических характеристик цереброваскулярного звена кровообращения не только как отдельно взятого в качестве «автономной системы», но и в зависимости от разной патологии, послужившей непосредственной причиной смерти.

При проведении УЗДГИ оценивался кровоток во всех сосудах артериального круга большого мозга и базиллярных артерий головного мозга, причем указывались конкретные изменения в каждой артерии как справа, так и слева. Для анализа полученных результатов использовались параметры, имеющие наибольшее диагностическое значение [4]. Измерялась средняя линейная скорость кровотока (ЛСК) в виде ее среднего значения в центральном канале сосуда за сердечный цикл. При незначительной разнице показателей ЛСК справа и слева полученные данные приводились к общему среднему, что, как известно, не снижает их диагностической ценности [4, 8].

Коэффициенты реактивности (КР) сосудов рассчитывались с помощью тестов-воздействий, наиболее употребляемых из-за простоты и легкости воспроизведения, а именно — произвольных гипо- (КР CO_2^+) и гипервентиляции (КР CO_2^-). Анализировался, в первую очередь, индекс вазомоторной реактивности (ИВМР), показывающий выраженность адаптивных реакций и степень компенсаторных возможностей сосудов головного мозга, а также пульсационный индекс (ПИ) Гослинга — показатель скорости мозгового кровотока вне зависимости от стадии сердечного цикла, отражающий упругоэластические свойства артерий и состояние периферического сосудистого сопротивления [4, 8, 9]. Так как при старении происходит снижение скорости кровотока во всех магистральных артериях головного мозга, особенно в основной артерии, и отмечается снижение интенсивности реакции на острое изменение перфузионного давления, то есть уменьшается ауторегуляционный резерв системы мозгового кровообращения [8], то все полученные показатели сравнивали с условной нормой, рассчитанной в зависимости от возраста больных [4].

Патоморфологические методы включали исследование аорты и ее ветвей, сосудов артериального круга большого мозга и базилярных артерий головного мозга, коронарных и подвздошных артерий. Состояние сосудов оценивалось как по стадии, так и по степени выраженности атеросклеротического процесса согласно существующим классификациям [1]. Указывалось также наличие перенесенных в анамнезе острых сосудистых катастроф в коронарном и церебральном сосудистых бассейнах (ОИМ, ИИ).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты УЗДГИ в двух сравниваемых группах.

Как следует из представленных в табл. 1 данных, у больных 1-й группы, погибших вследствие ОИМ, в сравнении с нормальными величинами значительно и достоверно ($p < 0,05$) повышены ЛСК и ПИ. Это указывает на наличие церебрального вазоспазма и затрудненную перфузию, свидетельствует о затруднении кровотока, обусловленного поздними стадиями атеросклеротического процесса и артериальной гипертензии (АГ),

то есть о наличии стеноокклюзирующих поражений церебральных сосудов. Тем не менее, данные показатели не могут являться специфичными именно для данной конкретной группы, так как ранее нами показано, что именно такая УЗДГ картина присуща в целом лицам пожилого и старческого возраста, страдающим сочетанной цереброваскулярной и коронарной патологией [2, 6, 8].

Одновременное значительное ($p < 0,05$) снижение ИВМР указывает на выраженный функциональный дефицит регуляторных нейрогуморальных механизмов кровообращения, снижение компенсаторных возможностей цереброваскулярного резерва. Возможно, это является реакцией компенсации на стенотический атеросклеротический процесс, другими словами, реактивность сосудов снижается преимущественно за счет сужения вазодилаторного резерва при сохранных возможностях к вазоконстрикции [4]. Это вполне возможно при условии стабилизации клинических стадий заболевания. В случаях же дестабилизации отмечается достоверное ухудшение всех показателей мозгового кровотока, причем значительно снижается и цереброваскулярная реактивность, ИВМР — за счет истощения компенсаторных возможностей, что в нашем случае может служить предиктором ухудшения состояния больного в финальных стадиях атеросклеротического процесса при наличии клинического ухудшения ишемической болезни сердца (ИБС).

Данные УЗДГИ у пациентов 2-й группы, погибших в результате ИИ, практически полностью совпадают с результатами исследований больных 1-й группы. Это подтверждает не только морфологическую, но и функциональную общность механизмов атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга.

У больных 4-й группы, где летальный исход произошел из-за прогрессирования заболеваний

Таблица 1

Результаты УЗДГИ по изучаемым группам

Группа, n=62	Показатели УЗДГИ		
	ЛСК средней мозговой артерии, см/с	ПИ	ИВМР
Норма	34–48	0,9–1,1	68,5–91,4
1-я, n=26	70,9±3,62*	1,22±0,06*	42,03±2,14*
2-я, n=8	72±9,57*	1,19±0,15	46,1±6,13*
3-я, n=17	38,7±2,7	0,84±0,06	35,2±2,46*
4-я, n=11	66,2±6,62*	1,18±1,2	50,52±5,1*

* Достоверное ($p < 0,05$) отклонение от нормальных возрастных показателей

органов дыхания, скоростные показатели и индексы реактивности, несмотря на сходные тенденции, не имеют той выраженности отклонений от нормы, как в 1-й и 2-й группах. Для пациентов 4-й группы характерны затрудненная перфузия и признаки снижения резерва вазодилатации, что указывает на рассогласованность адаптационных механизмов, возможно, не только из-за атеросклероза, но и за счет интоксикационного синдрома, характерного для поздних стадий бронхолегочной патологии.

В 3-й группе больных, погибших вследствие инкурабельной онкологической патологии, наблю-

дается совершенно иная, отличная от представителей других сравниваемых групп, доплерографическая картина. Несколько снижены, но не выходят за пределы нижней границы нормы ЛСК и ПИ, что морфологически подтверждается отсутствием в этой группе грубых атеросклеротических изменений сосудов, незначительным количеством стенозов. При пробе с произвольной гиповентиляцией (КР СО₂+), на основании которой строилась оценка цереброваскулярного резерва, реакция сосудистой стенки практически отсутствовала ($p < 0,001$ от условной возрастной нормы). Это мо-

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа морфологических изменений

Морфологические атеросклеротические изменения	Группа			
	1-я, n=26	2-я, n=8	3-я, n=17	4-я, n=11
<i>Со стороны пре- и церебральных сосудов</i>				
основания мозга				
стадия	2,85±0,14	3,5±0,5	2,29±0,16	2,85±0,28
степень	2,5±0,12	3,25±0,48	1,82±0,12	2,5±0,25
стенозы сонных артерий >50 %	13 (50 %)	4 (50 %)	7 (41,18 %)	7 (63,64 %)
слева	8 (30,77 %)	4 (50 %)	2 (11,77 %)	2 (18,19 %)
справа	5 (19,23 %)	0	5 (29,41 %)	5 (45,45 %)
стенозы сонных артерий >90 %	4 (15,38 %)	2 (25 %)	0	0
слева	3 (11,54 %)	2 (25 %)	0	0
справа	1 (3,84 %)	0	0	0
остаточные явления ИИ	1 (3,84 %)	1 (12,5 %)	4 (23,53 %)	1 (9,09 %)
слева	1 (3,84 %)	1 (12,5 %)	1 (5,88 %)	0
справа	0	0	3 (17,65 %)	1 (9,09 %)
множественные лакунарные инфаркты мозга	12 (46,15 %)	2 (25 %)	2 (11,76 %)	2 (18,18 %)
<i>Со стороны сердца, аорты, коронарных артерий</i>				
аорты				
стадия	4,23±0,22	4±0,6	3,71±0,25	4,27±0,42
степень	3,31±0,17	3,13±0,46	2,65±0,18	3,36±0,33
левой коронарной артерии				
стадия	3,66±0,18	3,38±0,51	2,94±0,2	3,45±0,34
степень	2,69±0,13	2,25±0,33	2,12±0,14	2,55±0,25
правой коронарной артерии				
стадия	3,46±0,17	3,13±0,46	2,65±0,18	3,09±0,31
степень	2,38±0,12	2,25±0,33	1,7±0,12	2,09±0,21
постинфарктный кардиосклероз	8 (30,77 %)	4 (50 %)	4 (23,53 %)	3 (27,27 %)
задней стенки	8 (30,77 %)	4 (50 %)	4 (23,53 %)	1 (9,09 %)
передней стенки	0	0	0	2 (18,18 %)
<i>Со стороны сосудов брюшной аорты, артерий нижних конечностей</i>				
подвздошных артерий				
стадия	3,96±0,2	3,75±0,56	3,29±0,23	4,09±0,41
степень	3,12±0,15	2,88±0,43	2,18±0,15	3,09±0,31

жет свидетельствовать о вторичной ареактивности сосудистой стенки, характерной для терминального состояния больных. Результаты сравнительного анализа полученных морфологических данных по выделенным группам наблюдения представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, в 1-й группе, несмотря на незначительное число перенесенных в прошлом ИИ, достоверно ($p < 0,05$) преобладали изменения белого вещества головного мозга, в частности в форме лакунарных инфарктов (ЛИ), что можно объяснить как большим количеством гемодинамически значимых стенозов сонных артерий, так и значительным числом перенесенных в прошлом ОИМ и длительным течением АГ. При этом морфометрические изменения сосудов артериального круга большого мозга не были столь выраженными, как у представителей 2-й группы.

Во 2-й группе выявленные изменения имели сходные тенденции, причем именно здесь морфометрические показатели выраженности атеросклероза сосудов артериального круга большого мозга отчетливо ($p < 0,05$) преобладали как по стадии, так и по степени по отношению к прочим изучаемым группам.

При анализе данных о больных 3-й и 4-й групп обращает на себя внимание большое число гемо-

динамически незначимых стенозов сонных артерий при полном отсутствии выраженных стенозов, перекрывающих более 90 % просвета сосуда. Это свидетельствует о сохранности мозгового кровотока и подтверждается незначительным числом ЛИ (соответственно, 11,76 и 18,18 %).

Были сопоставлены результаты УЗДГИ и морфометрических изменений сосудов артериального круга большого мозга, а именно усредненные показатели ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) и ИВМР, как наиболее показательные, и стадии и степени атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Результаты представлены на рис. 1.

Как следует из данных, представленных на рис. 1, в 1-й, 2-й и 4-й группах при наличии достоверно высокой ЛСК отмечаются и весьма выраженные стадия и степень атеросклеротического поражения сосудов артериального круга большого мозга, что свидетельствует о значительном атеросклеротическом поражении сосудов. Снижение ИВМР при этом указывает на истощение компенсаторных возможностей сосудистой стенки. Особенно значимы распространенность и развитие атеросклеротического процесса отмечены у представителей 2-й группы, то есть у лиц, погибших от ИИ.

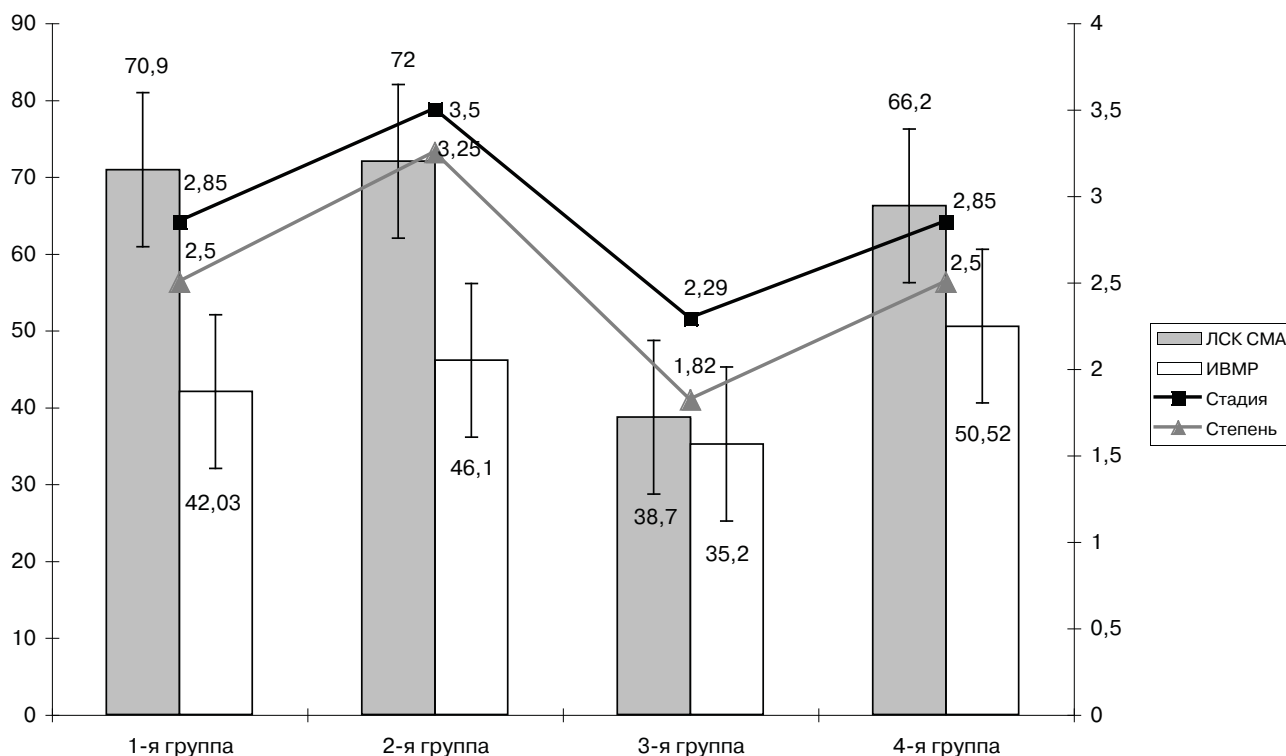


Рис. 1. Сопоставление ЛСК СМА, ИВМР и морфометрически определяемых стадии и степени атеросклеротического поражения сосудов артериального круга большого мозга

В 3-й группе на фоне незначительно выраженных атеросклеротических изменений отмечается ареактивность сосудистой стенки, что может являться неблагоприятным прогностическим фактором, свидетельствующим о полном истощении механизмов компенсации и регуляции мозговой гемодинамики.

Интересными оказались результаты сопоставления показателей УЗДГИ пре- и церебральных сосудов и морфометрических данных, полученных при посмертном изучении состояния коронарных артерий у представителей 1-й и 2-й групп. При этом сравнивалась выраженность стадий атеросклеротического поражения правой и левой коронарных артерий, которые в норме достаточно равномерно участвуют в кровоснабжении миокарда, и тип кровоснабжения сердца рассматривают как равномерный расспынной [7]. Результаты сопоставления представлены на рис. 2.

При практически одинаковой УЗДГ картине у представителей сравниваемых групп стадия атеросклеротического поражения левой коронарной артерии отчетливо ($p < 0,05$) выше, чем правой, в 1-й группе — среди лиц, погибших от ОИМ. Возможно, это объясняется наличием у 8 больных 1-й группы перенесенных в анамнезе инфарктов миокарда задней стенки левого желудочка сердца, так как последняя получает кровь от обеих венеч-

ных артерий в 88,5 % случаев; следовательно, имеет значение атеросклеротический процесс в обеих коронарных артериях [7]. Кроме того, именно в 1-й группе не только степень, но и стадия атеросклеротического поражения как левой, так и правой коронарных артерий имеют достаточно четкую тенденцию к увеличению в сравнении с результатами, полученными у представителей прочих групп. С другой стороны, обращает на себя внимание аналогичная тенденция, хотя и несколько менее выраженная ($p > 0,05$), полученная при анализе результатов исследования представителей 2-й группы — погибших в результате ИИ и имевших достоверно ($p < 0,05$) более тяжелое, по данным морфометрии, атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга. Это в очередной раз подтверждает общность цереброваскулярных и кардиоваскулярных механизмов развития патологии.

Полученные результаты интересны для выработки гипотезы интеграции разных звеньев мозгового и системного кровообращения в развитии и прогрессировании того или иного варианта патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой, у представителей пожилого и старческого возраста.

Регуляция мозгового кровообращения — сложный многокомпонентный процесс, целью которого является обеспечение химического и физического гомеостаза головного мозга, особенно при выпол-

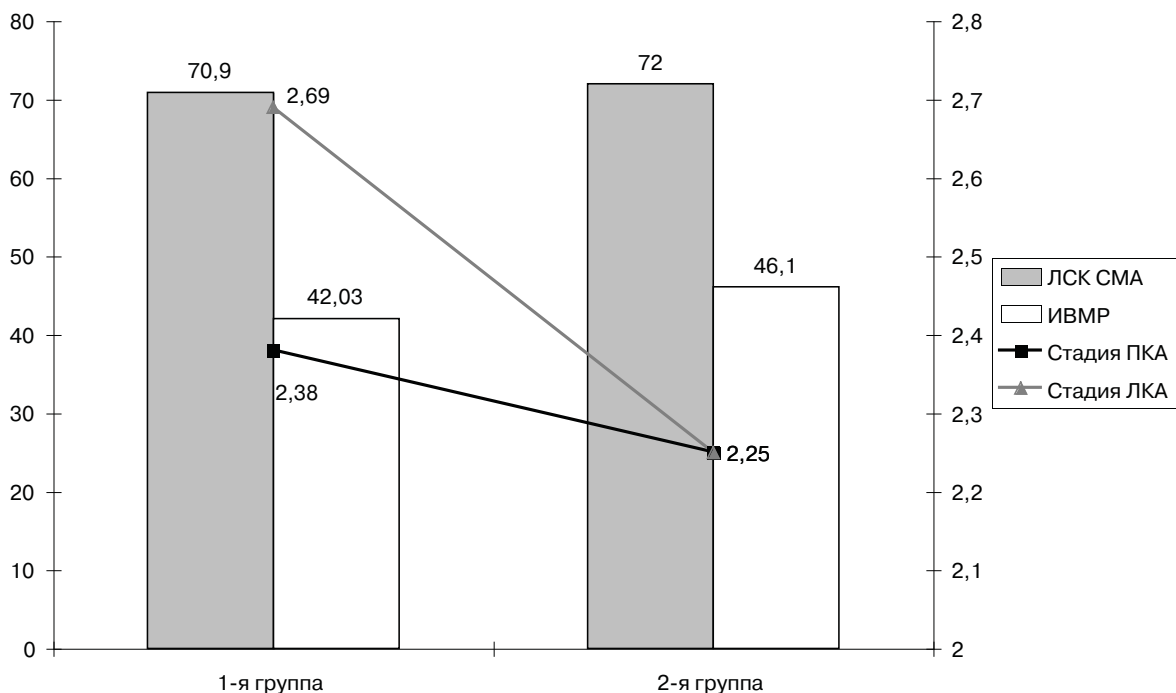


Рис. 2. Сопоставление стадий атеросклеротического поражения коронарных артерий, ЛСК СМА и ИВМР церебральных сосудов (ПКА — правая коронарная артерия; ЛКА — левая коронарная артерия)

нении им разных регулирующих и координирующих функций. Этот гомеостаз может поддерживаться только при участии физиологических механизмов, среди которых существенное значение имеют ауторегуляция и функциональная гиперемия. В целом, регуляция кровоснабжения мозга включает миогенный, метаболический и нейрогенный контуры [14].

Миогенный контур, или эффект Бейлиса, определяет непосредственные сокращения гладких мышц мозговых сосудов в ответ на разную степень их растяжения внутрисосудистым давлением, осуществляя, тем самым, феномен ауторегуляции, то есть постоянство притока крови при изменениях уровня перфузионного давления, в частности системного артериального [13].

Метаболический контур определяет химическую регуляцию мозгового кровообращения при изменении газового состава крови и мозговой ткани, а также при перераспределении и/или локальном изменении кровотока при функциональных нагрузках [10]. Иначе, метаболический контур определяет феномен функциональной гиперемии, обеспечивающей адекватное кровоснабжение мозговой ткани при изменениях ее функциональной активности [11]. При этом имеет значение не только содержание кислорода и CO_2 , но и концентрация нейрометаболитов, участвующих в синаптической передаче [12]. Разные компоненты и звенья метаболической регуляции находятся в сложном взаимодействии между собой и такими медиаторами нервной системы, как катехоламины, гистамин, серотонин [15].

Нейрогенный контроль кровоснабжения мозга осуществляется преимущественно через симпатические влияния вегетативной нервной системы [8].

Создается такое впечатление, что у представителей всех групп страдали все три контура ауторегуляции мозгового кровообращения — миогенный, метаболический, нейрогенный. Это связано как с прогрессированием атеросклеротического процесса и сопутствующей ему патологии, так и с наличием последствий перенесенных сосудистых катастроф — ИИ, в том числе лакунарных инфарктов, инфарктов миокарда, а также со стеноокклюзирующими поражениями пре- и церебральных сосудов. При этом миогенный контур страдал за счет патологических изменений непосредственных сократительных реакций гладких мышц мозговых сосудов в ответ на разную степень их растяжения внутрисосудистым давлением, что подтверждалось нарушением реактивности сосудистой стенки. Метаболический контур не обеспечивал адекват-

ного кровоснабжения мозговой ткани при изменениях ее функциональной активности, особенно заметной в ситуации, когда изменяется газовый состав крови и мозговой ткани, то есть при проведении нагрузочных проб. Нейрогенный контур при изменении вегетативного баланса, вегетативного тонуса, вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы, в целом, и ауторегуляции мозгового кровообращения, в частности, не обеспечивал адекватного симпатического ответа в условиях патологической вторичной ареактивности сосудистой стенки. Рассогласованность механизмов адаптации системы мозгового кровообращения не могла не отразиться на параметрах гемодинамики организма в целом.

Исследованиями, проводимыми в нашей клинике, установлено, что ИБС привносит значительные изменения в параметры гемодинамики, регуляции системного и мозгового кровообращения у больных, страдающих хронической цереброваскулярной недостаточностью, и наоборот, хроническая цереброваскулярная недостаточность дезинтегрирует деятельность системного кровообращения в целом [2, 5, 6, 8]. При рассогласовании механизмов контроля гемодинамики повышается порог системной регуляции артериального давления. В то же время снижается реактивность гуморально-метаболической регуляции, и не только симпатического, но и парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что проявляется выраженной ригидностью сердечного ритма фактически при любой нагрузке. Гемодинамика пациентов с поздними клиническими стадиями хронической цереброваскулярной недостаточности в сочетании с разными клиническими формами ИБС имеет значительные регуляторные сдвиги. Так, на фоне изменений центральной пульсации значительно снижаются ударный объем и минутный объем крови, что не может не сказаться не только на коронарном, но и на церебральном кровотоке. При этом изменения в системе регуляции гемодинамики носят тотальный характер, что свидетельствует о грубых нарушениях в регулирующих системах, проявляющимися выраженной лабильностью показателей гемодинамики при любых нагрузочных пробах и ареактивностью сосудистой стенки.

Это позволяет выдвинуть предположение о том, что прогрессирование хронических цереброваскулярных расстройств, характерных для пожилого и старческого возраста, связано с угнетением системы регуляции инотропной функции сердца, а ИБС, в свою очередь, вызывает количествен-

ные изменения сократимости миокарда, сопровождающиеся снижением амплитуд пульсации аорты и периферической пульсации. Именно это подтверждается данными УЗДГИ, в первую очередь — повышением ПИ на фоне критического снижения показателей цереброваскулярной реактивности. Следовательно, негативная динамика мозгового кровообращения прямо зависит не только от возраста больных и выраженности церебрального атеросклероза, но и от выраженности атеросклеротического поражения сосудов сердца, от клинических вариантов ИБС, ее стабильного или нестабильного течения. С возрастом, по мере клинического развития и прогрессирования сочетанной сосудистой кардиоцеребральной патологии происходит не только нарастание стенозирования артерий, но параллельное этому усиление функциональных сосудистых расстройств и их переход в органические. Нарастание симптомов хронической цереброваскулярной недостаточности, развитие острой цереброваскулярной патологии происходит не только за счет органического поражения сосудов головного мозга и прогрессирования функциональных расстройств мозгового кровообращения, но и за счет изменений регулирующих влияний со стороны сердца. В свою очередь, дезадаптация мозгового кровообращения способствует прогрессированию ИБС через расстройства надсегментарных вегетативных регуляторных механизмов.

Отдельно хотелось бы указать на существенные отличия, выявленные у представителей 3-й группы, то есть у лиц, умерших от инкурабельных онкологических заболеваний. Именно у них результаты УЗДГИ подтверждают ранее высказанное нами предположение о более благоприятном течении атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистой патологии в целом, включая цереброваскулярную, у больных с онкологическими процессами разной локализации [3]. Вместе с тем, у представителей данной группы полученные результаты, свидетельствующие об ареактивности сосудистой стенки и полном рассогласовании адаптационных механизмов всех контуров регуляции церебральной гемодинамики, указывают на участие сосудистых механизмов в танатогенезе.

Выводы

Таким образом, финальное состояние церебрального кровообращения зависит как от того или иного клинического варианта цереброваскулярной патологии, так и от АГ, ИБС и иных фоновых и

сопутствующих заболеваний. При этом, цереброваскулярная, кардиоваскулярная и, в меньшей степени, хроническая бронхолегочная патологии в финальных стадиях процесса сопровождаются значительным снижением реактивности церебральных сосудов при высоких ЛСК, что свидетельствует о выраженном снижении компенсаторных возможностей цереброваскулярного резерва и резерва гемодинамики, а также указывает на клиническую дестабилизацию заболеваний. В терминальных стадиях злокачественных новообразований отмечено критическое снижение реактивности церебральной сосудистой стенки, свидетельствующее о ее вторичной ареактивности и полном истощении возможностей организма к адаптации. Возможно, именно данная доплерографическая картина может быть расценена как предиктор клинической дестабилизации сосудистого процесса.

По нашему мнению, наибольшее значение в неблагоприятном прогнозе имеет именно критическое снижение реактивности сосудистой стенки, то есть снижение ее способности к адекватным реакциям (сокращение—расслабление) на внешние раздражители. Также играет несомненную роль наличие перенесенных в прошлом сосудистых катастроф, в частности лакунарных инфарктов. Отмеченное критическое снижение цереброваскулярного резерва в сочетании с ишемическими изменениями как в веществе головного мозга, так и миокарда, атеросклеротическими гемодинамически значимыми стенозами пре- и церебральных сосудов приводит к рассогласованности в деятельности всех трех контуров ауторегуляции мозгового кровообращения — миогенного, метаболического, нейрогенного, и именно это способствует неблагоприятному исходу как цереброваскулярной патологии, так и иных заболеваний, в том числе не имеющих сосудистого генеза.

Абсолютно показано поэтому тщательное исследование состояния церебрального кровообращения на любой клинической стадии заболевания и при его критическом снижении — проведение лечебных и диагностических мер, направленных на профилактику дестабилизации патологического процесса.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспекте морфометрии. М.: Медицина, 1984.
2. Боровкова Т. А. Клинико-патогенетические сопоставления, диагностика и лечение полиорганного атероскле-

роза в возрастном аспекте: Дис. канд. мед. наук. 14.00.06. Екатеринбург, 1999.

3. Боровкова Т. А., Мякотных В. С., Берзин С. А. Сердечно-сосудистая патология у больных пожилого и старческого возраста с фатальными злокачественными новообразованиями // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 1. С. 108–115.

4. Гайдар Б. В., Дуданов И. П., Парфенов В. Е., Свислов Д. В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского ун-та, 1994.

5. Исупов А. Б. Состояние и регуляция гемодинамики, медленных колебаний гемодинамики больных дисциркуляторной энцефалопатией и при ее сочетаниях с иной сердечно-сосудистой патологией: Дис. канд. мед. наук. 14.00.13. Екатеринбург, 2005.

6. Казаков Я. Е. Состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте: Дис. канд. мед. наук. 14.00.06; 14.00.13. Екатеринбург, 2000.

7. Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987.

8. Нестерова М. В. Циркадианная организация мозговой гемодинамики в норме и при развитии цереброваскулярной патологии: Дис. докт. мед. наук. 14.00.13. Екатеринбург, 2002.

9. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. М.: Видар, 1998.

10. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Диагностика нарушенного мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. М.: Ассоциация книгоиздателей, 1996.

11. Aaslid R., Lindgaard K.-R, Sorteberg W., Normes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans // Stroke. 1989. Vol. 20. № 1. P. 45–52.

12. Abe J., Berk B. C. Reactive Oxygen Species as Mediators of Signal Transduction in Cardiovascular Disease // Trends in Cardiovasc. Med. 1998. Vol. 8. № 2. P. 59–64.

13. Brooks D. J. The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1989. Vol. 52. P. 962–966.

14. Shakhnovich A. R., Serbinenko F. A., Razumovsky A. E. Functional reactivity of cerebral blood flow in patients with cerebrovascular pathology // Cerebral Function. Metabolism and Circulation / Ed. by D. H. Ingvar, N. A. Lassen. Copenhagen, 1977. P. 258–259.

15. Stoclet J.-C., Andriantsitohaina R., Kleschyov A., Muller B. Nitric Oxide and cGMP in Regulation of Arterial Tone // Trends in Cardiovasc. Med. 1998. Vol. 8. № 1. P. 14–19.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 676–683

T. A. Borovkova

THE FINAL STATE OF CEREBRAL HAEMODYNAMICS IN OLD PATIENTS, WHICH DIED WITH VARIOUS CAUSAL

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 state of cerebral haemodynamics in 62 elderly patients was analysed 2–4 days before death because of various causes: cardiovascular, cerebrovascular, malignant tumours and others. Cerebral haemodynamics was investigated with the help of dopplerography of pre-cerebral and cerebral arteries. Moreover, the medical data of all died patients and their blood vessels were investigated with the help of pathomorphological and morphometrical methods. It was discovered that the final state of cerebral haemodynamics depends on not only cerebrovascular pathology, but on some others backgrounding and accompanying diseases. The downfall of the cerebrovascular reserve is most dangerous. That downfall of the cerebrovascular reserve in combination with atherosclerotic stenosis, ischemia of brain and heart result in non-coordination of the activity in all three contours of auto-regulation of the cerebral haemodynamics: myogenic, metabolic, neurogenic. The given situation promotes a negative outcome of cerebrovascular pathology and other diseases. Investigation and correction of the cerebral haemodynamics in elderly patients are necessary irrespective of a clinical variant of the leading pathological process.

Key words: cerebral haemodynamics, auto-regulation

Л. П. Хорошина¹, Н. В. Жаворонкова²

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: solt54@mail.ru; ² Диабетологический центр № 4, 192012 Санкт-Петербург, пр. Обуховской обороны, 261, к. 2

В последние десятилетия значительный интерес вызывает проблема отдаленных последствий длительного голодания или недостаточного питания детей. В 1941–1944 гг. гражданское население Ленинграда 2,5 года находилось в кольце военной блокады и переживало длительный период голодания либо выраженного недоедания на фоне действующих комплексных стрессорных воздействий (холод, бомбовые удары, смерть близких и знакомых людей, отсутствие средств связи и коммуникаций и др.). Можно предполагать, что ставшие взрослыми дети и подростки блокадного Ленинграда имеют уровень здоровья, отличный от уровня здоровья их сверстников, избежавших экстремальных условий жизни в блокадном городе. Исследовалось влияние голодания в детстве на распространенность сахарного диабета в пожилом возрасте, сроки его возникновения, клинические особенности течения. Полученные результаты позволяют утверждать, что инсулиннезависимый сахарный диабет без ожирения чаще и раньше возникал в группе женщин, переживших в детстве блокаду Ленинграда. Состояние здоровья пожилых людей, переживших в детстве длительное голодание, является актуальной проблемой, поскольку показатели здоровья молодых людей в нашей стране, переживших 90-е гг. XX в., когда каждый третий ребенок в возрасте двух лет недоедал, позволяет предполагать возникновение ряда проблем медико-социального характера из-за грядущих неблагоприятных изменений в структуре заболеваемости населения в современной России.

Ключевые слова: голодание детей, блокада Ленинграда, отдаленные последствия, сахарный диабет

Хорошо известно, что до середины XX в. основные силы органов здравоохранения были направлены на борьбу с инфекционными заболеваниями и профессиональными вредностями. В настоящее время эти задачи по-прежнему продолжают решаться, однако внимание исследователей все больше привлекает распространение неинфекционных заболеваний, таких как ИБС, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет. Наряду с биологическими факторами риска развития неинфекционных заболеваний, вызывают интерес новые данные, освещающие роль социальных факторов в возникновении и развитии таких заболеваний. В зарубежной литературе описаны результаты наблюдения за взрослыми людьми, родившимися

годы экономической нестабильности и испытывавшими в детстве периоды длительного недоедания [5, 7, 9]. Известны публикации о состоянии здоровья взрослых людей, родившихся во время пятилетнего голода (1944–1945) в Голландии [10, 11]. Советскими учеными были обобщены ближайшие последствия алиментарной дистрофии, наблюдавшейся в блокированном Ленинграде (1941–1944), однако о более отдаленных последствиях (20–50 лет) длительного голодания детей и подростков в осажденном городе известно мало [2, 3, 12]. В настоящее время в Санкт-Петербурге проживает многочисленная группа пожилых людей, переживших в детстве алиментарную дистрофию с гипотрофией. Состояние их здоровья является актуальной темой, поскольку перед нашей страной, пережившей социальный кризис 90-х гг. XX в., когда каждый третий российский ребенок в возрасте двух лет недоедал [14], неизбежно встанут проблемы медико-социального характера, возникшие из-за грядущих неблагоприятных изменений в структуре заболеваемости населения.

Целью проведенного нами исследования было определение клинических особенностей сахарного диабета у пожилых ленинградцев, переживших в детстве алиментарную дистрофию с гипотрофией.

Материалы и методы

В работе использовали истории болезни и протоколы патологоанатомического вскрытия больных, родившихся в 1927–1941 гг. и умерших в 1989–2000 гг. в отделениях Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн» (СПб ГВВ), а также результаты обследования пациентов Диабетологического центра № 4. Из 10782 просмотренных нами историй болезней СПб ГВВ для статистической обработки было отобрано 594 истории болезни пациентов. Основную группу составили истории болезни и протоколы 303 аутопсий, проведенные у пациентов, переживших в детском либо подростковом возрасте блокаду Ленинграда. В группу сравнения вошли истории болезни и протоколы

291 аутопсии пациентов, не переживавших блокады Ленинграда. В зависимости от возраста, в котором находились люди к концу 1941–началу 1942 г., были выделены подгруппы «старших» и «младших», рожденных в 1927–1930 и 1931–1941 гг., соответственно. Каждая группа была дифференцирована по половому признаку.

В Диабетологическом центре № 4 на 500 человек, обратившихся за консультативной помощью в 2001–2006 гг., заполнялись специальные карты, что позволило использовать метод сравнения пар: 312 пациенток составили 156 пар пожилых женщин одинакового возраста с инсулиннезависимым сахарным диабетом, при этом половина их составили основную группу, переживших блокаду Ленинграда, вторая половина — группу сравнения. Возраст женщин в основной группе был $56,5 \pm 2,2$ года, в группе сравнения — $60,6 \pm 1,2$ года.

Для сравнения изучаемых показателей в различных группах и подгруппах исследования проводилась проверка статистических гипотез на основе *t*-критерия Стьюдента для показателей, тип распределения которых соответствовал требованиям нормальности. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ и ниже. Достоверность относительных показателей (различия относительных величин) определяли с помощью критерия $T > 2$ [1].

Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического вскрытия больных СПб ГВВ показал, что суммарно сахарный диабет I типа (СД-1) + сахарный диабет II типа (СД-2) отмечался одинаково часто у мужчин основной группы и группы сравнения ($10,0 \pm 2,3\%$ и $7,0 \pm 1,7\%$, соответственно) вне зависимости от возраста, в котором мужчины пережили военное время: $12,3 \pm 2,5\%$ в подгруппе старших (против $8,1 \pm 2,1\%$ в подгруппе сравнения) и $8,2 \pm 3,2\%$ в подгруппе младших (против $2,3 \pm 1,1\%$ в группе сравнения). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте СД-2 у мужчин двух групп наблюдения как в целом по группе ($7,7 \pm 2,0\%$ в основной группе против $6,1 \pm 1,6\%$ в группе сравнения), так и в подгруппе старших ($9,6 \pm 3,4\%$ в основной группе против $7,0 \pm 2,0\%$ в группе сравнения) и младших ($6,2 \pm 2,5\%$ в основной группе против $2,3 \pm 1,1\%$ в группе сравнения). В отличие от мужчин, в группе женщин, переживших в детстве блокаду Ленинграда, было отмечено статистически достоверное учащение ($T > 2$) случаев как СД-1 + СД-2, так и СД-2. Суммарно СД-1 + СД-2 регистрировался в 2,9 раза достоверно чаще ($T > 2$) у женщин основной группы ($26,3 \pm 3,8\%$ против $9,2 \pm 3,3\%$ в группе сравнения), при этом в старшей

подгруппе — в 2,3 раза чаще, чем в группе сравнения ($27,9 \pm 5,0\%$ случаев против $12,2 \pm 4,6\%$), а в младшей подгруппе — в 6,5 раза чаще ($24,1 \pm 5,8\%$ против $3,7 \pm 3,6\%$), чем в соответствующей подгруппе сравнения.

Достоверное ($T > 2$) увеличение частоты СД-2 отмечалось у женщин основной группы: $16,5 \pm 3,2\%$ против $5,3 \pm 2,7\%$ в группе сравнения. При этом, СД-2 достоверно чаще ($T > 2$) выявлялся у женщин как в старшей, так и в младшей подгруппах ($19,0 \pm 4,4\%$ в старшей подгруппе против $6,1 \pm 3,4\%$ в соответствующей подгруппе сравнения и $13,0 \pm 4,6\%$ в младшей подгруппе против $3,7 \pm 3,6\%$ в соответствующей подгруппе сравнения). В основной группе женщин — пациентов Диабетологического центра № 4 — сахарный диабет был установлен статистически достоверно раньше ($p < 0,05$) в среднем на 4,3 года ($56,1 \pm 2,2$ года против $60,4 \pm 1,3$ года в группе сравнения). Женщины, пережившие в детстве блокаду Ленинграда и страдавшие СД-2, статистически достоверно реже ($T > 2$) имели ожирение с индексом массы тела, превышавшим $30,0 \text{ кг/м}^2$ ($50,0 \pm 1,3\%$ против $57,9 \pm 1,2\%$ в группе сравнения), и уровень артериального давления, превышавший $140/90 \text{ мм рт. ст.}$ ($56,1 \pm 2,2\%$ против $64,4 \pm 1,3\%$ в группе сравнения).

При поступлении все пациенты, обследуемые нами в Диабетологическом центре № 4, имели уровень гликированного гемоглобина выше $6,6\%$.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что:

- пациенты двух групп наблюдения, являвшиеся на первичный прием в Диабетологический центр № 4, имели уровень гликированного гемоглобина выше $6,6\%$, что свидетельствовало о риске развития макроангиопатий;
- по сравнению со сверстницами, сахарный диабет суммарно (СД-1 + СД-2) и СД-2 статистически достоверно чаще регистрировался в группе пожилых женщин, переживших блокаду Ленинграда в детском или подростковом возрасте;
- сахарный диабет выявлялся в основной группе женщин, в среднем, на 4,3 года раньше, чем в группе сравнения;
- женщины с сахарным диабетом в основной группе наблюдения были достоверно моложе женщин в группе сравнения;
- СД-2 без ожирения чаще возникал в группе женщин, переживших в детстве блокаду Ленинграда;

- в двух группах наблюдения, вне зависимости от возраста, в котором мужчины пережили военное время, сахарный диабет возникал одинаково часто.

Мы полагаем, что выявленное нами увеличение частоты СД-2 у пожилых женщин, переживших в детстве блокаду Ленинграда, обусловлено влиянием длительного голодания на дифференциацию гипоталамических центров, которые формируют пищевое поведение и рост организма. В основе подобных предположений находится гипотеза Д. Баркера и его коллег, которые уже около 20 лет доказывают, что сахарный диабет, ожирение и другие неинфекционные заболевания взрослых людей программируются еще на этапе внутриутробного развития. В настоящее время эта гипотеза нашла свое экспериментальное подтверждение в работах М. Н. Vickers (2001) по созданию модели нарушений адипозо-инсулярной оси. В указанной модели использовалось нерациональное питание крыс, которое они получали на этапе внутриутробного развития или в первые 125 дней жизни после рождения. Следствием сниженного рациона питания (30 % от обычной нормы) у 125-дневных крысят была выявлена гиперинсулинемия и гиперлептинемия. В настоящее время изучаются механизмы, функционирующие на уровне гипоталамических центров, которые способствуют развитию резистентности к инсулину и лептину у больных, страдающих ожирением и сахарным диабетом [Ahima R.S., 1996].

В нашем исследовании у мужчин основной группы, в отличие от женщин, переживших блокаду Ленинграда в детском или подростковом возрасте, не было выявлено существенного повышения частоты сахарного диабета. Данный факт может быть обусловлен разными реакциями стресс-лимитирующих систем, неодинаковыми сроками критических периодов развития мужского и женского организмов, то есть разными сроками повышенной уязвимости регуляторных систем, контролирующих виды метаболизма и многие параметры гемодинамики. Это положение особенно ярко проявилось во время блокады Ленинграда. М. В. Черноурцким (1947) описано ожирение, которое возникало в конце 1943 г. и первой половине 1944 г. исключительно у женщин молодого и среднего возраста (25–45 лет) с алиментарной дистрофией и аменореей в течение 1–2 мес восстановительного периода, при этом масса тела увеличивалась на 15–20–25–30 кг, то есть ожирение имело выраженный характер, длилось от несколь-

ких месяцев до $1/2-3/4$ года, после чего больные «возвращались» к массе тела, свойственной им до возникновения алиментарной дистрофии.

Суть неблагоприятного воздействия на развивающийся организм отражена введенным понятием «программирование» [5, 8]. Одной из основных причин программирования может являться нерациональный характер питания [6]. Мы предполагаем следующую последовательность включения механизмов висцеральной патологии у взрослых людей, переживших в детстве алиментарную недостаточность [3]:

- на I этапе — этапе неблагоприятного воздействия факторов внешней среды (голод, холод и др. хронические стрессорные влияния) — происходит изменение функционирования осей гипоталамус—гипофиз—эндокринная система. Измененные регуляторные механизмы способны изменить параметры энергетического баланса, системы гомеостатического гомеостаза;

- на II этапе возможны два варианта развития событий. В случае благоприятного стечения обстоятельств (неотягощенная наследственность, здоровый образ жизни и т. д.) происходит восстановление нормальной работы регуляторных систем и преждевременных поломок не отмечается. В неблагоприятном случае (воздействие отмечалось на момент того или иного критического периода в развитии организма, отягощенная наследственность, неправильный образ жизни и пр.) могут возникнуть патофизиологические изменения в одном или нескольких органах, тканях, системах (в печени, поджелудочной железе, почках, сосудистой стенке, рецепторном аппарате клеток, иммунной системе, свертывающей и антисвертывающей системе крови и др.);

- на III этапе — этапе клинических проявлений — у людей в зрелом возрасте, переживших в детстве алиментарную недостаточность, возникает инсулиннезависимый сахарный диабет и другие неинфекционные заболевания.

В настоящее время модель социального программирования поддерживается исследователями, сумевшими определить связи между социальными условиями развития детей и риском возникновения неинфекционных заболеваний у взрослых людей.

Литература

1. Вишняков Н. И., Миняев В. А., Алексеева Л. А. и др. Основные методы статистического исследования: Метод. указания для студентов, кл. ординаторов и аспирантов. СПб.: Изд-во НИИХ СПб ГУ, 2000.

2. Рачков Б. М., Юрьев П. В., Макаров В. П. Исходы длительного голодания у лиц, переживших блокаду Ленинграда, и членов их семей // В сб.: Остеохондрозы и пограничные состояния. СПб., 1993. С. 13–18.
3. Хорошнина Л. П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокированного Ленинграда). СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2002.
4. Чернолуцкий М. В. Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде. Л.: Медгиз, 1947.
5. Barker D. J. P., Osmond C., Guiding J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease // *BMJ*. 1989. Vol. 298. P. 564–567.
6. Barker D. J. P. In utero programming of chronic disease // *Clin. Sci*. 1998. Vol. 95. P. 115–128.
7. Fall C. H. D., Pandit A. N., Law C. M. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations // *Arch. Dis. Childh.* 1995. Vol. 73. P. 287–293.
8. Lucas A., Bock G. R., Whelan J. Programming by early nutrition in man // *The childhood environment and adult disease*. Chichester.: United Kingdom John Wiley and Sons, 1991. P. 38–55.
9. Osmond C., Barker D. J. P., Winter P. D. Early growth and death from cardiovascular disease in women // *BMJ*. 1993. Vol. 307. P. 1519–1524.
10. Ravelli A. G. J., Van der Meulen J. H. P., Osmond C. Obesity at age of 50 y in men and women exposed to famine prenatal // *Amer. J. clin. Nutr.* 1999. Vol. 70, № 5. P. 811–816.
11. Ravelli G.-P., Stein Z. A., Susser B., Susser M. W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy // *New Engl. J. Med.* 1976. Vol. 295. P. 349–353.
12. Stanner S. A., Bulmer K., Andres C. Does malnutrition in utero determines diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // *BMJ*. 1997. Vol. 315. P. 1342–1449.
13. Vickers M. H., Reddy S., Ikenasio B. A., Breier B. H. Dysregulation of the adipoinular axis — a mechanism for the pathogenesis of hyperleptinemia and adipogenic diabetes induced by fetal programming // *J. Endocr.* 2001. Vol. 170. P. 323–332.
14. Welch R. L., Vock N., Netrebenko O. Measure hunger in the Russian Federation using the Radimer /Cornell hunger scale // *Bull. Wld Hlth Org.* 1998. Vol. 76. P. 143–148.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 684–687

L. P. Khoroshnina¹, N. V. Zhavoronkova²

STARVING IN CHILDHOOD AND DIABETES MELLITUS IN ELDERLY AGE

¹ St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015; e-mail: solt54@mail.ru; ² Diabetics Centre No 4, 261, bl.2 pr. Obukhovskoy oborony, St. Petersburg 192012, Russia

The long-term consequences of the protracted starvation or inadequate nutrition of children is a problem in which considerable interest has been shown in recent decades. Between June 1941 and January 1944 the civilian population of Leningrad was besieged for two and a half years. The non-combatant population of this large European city lived through lengthy periods of starvation or malnutrition against a background of additional complex stress factors (including cold, bombing, death of relatives and acquaintances, and lack of means of transport and communication). It may be assumed that the health in adulthood of those who were children and young people in Leningrad during the siege differed from that of people of the same age who were spared those extreme conditions. Impact of starvation in childhood on prevalence rate of diabetes mellitus in elderly age, time of onset, clinical features of the disease course were studied. The results confirm that insulin-independent diabetes without obesity develops more often and earlier in women who got through the Siege of Leningrad in their childhood. Health status of elderly people who underwent continuous starvation in their childhood is the actual problem, because health status of young people in this country who got through 90's, when one of three children in the age of 2 years starved, suggests developing of medical and social problems because of forthcoming changes in the illness patterns of the population in modern Russia.

Key words: *starvation in childhood, Siege of Leningrad, late effects, diabetes mellitus*

А. В. Патеев, Б. И. Кузник, Н. С. Русаева, Л. М. Баранчугова

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПТИЦ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

В постнатальном онтогенезе щитовидной железы птиц можно выделить два важнейших периода. На 5-е сутки развития под влиянием резкого увеличения эндокринной функции аденогипофиза происходит активирование тироцитов, что приводит к повышению концентрации тиреоидных гормонов. Максимального морфологического развития и функционального расцвета щитовидная железа достигает в интервале от 3 мес до года. У старых птиц снижается продукция тиреотропного гормона и наблюдаются морфологические изменения в паренхиме и строме щитовидной железы, приводящие к уменьшению продукции тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: щитовидная железа, онтогенез, гормоны, морфология

Нет никакого сомнения в том, что в процессе онтогенеза все органы и ткани претерпевают существенные морфологические и функциональные изменения. Сказанное в равной мере относится к эндокринным органам, в том числе и щитовидной железе [1, 3–10]. Вместе с тем, мы не встретили всеобъемлющих работ, в которых одновременно изучалась бы морфологическая структура и гормональная активность щитовидной железы у птиц в онтогенезе, начиная от первых часов после появления на свет и заканчивая старостью. Это и побудило нас заняться изучением данной темы.

Материалы и методы

Наши исследования проведены на 124 курах (петухах) породы «КРОСС-Родонит 2» в возрасте 1, 5, 10, 21, 50, 80–90 дней, 1 года и 5 лет. Содержание, питание, уход за птицами и выведение их из эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Материал для гистологического исследования забирали под эфирным наркозом. После изъятия органа из туши железа подвергалась осмотру, а после тщательного препарирования — взвешиванию и измерению. При осмотре отмечали цвет, форму долей и морфологию. Массу железы определяли с точностью до 0,01 мг, после чего вычисляли ее относительную

массу как отношение массы органа к общему весу птицы.

Гистологические исследования органов животных осуществляли традиционным способом заливки материала в парафин после предварительной фиксации в 10 % нейтральном формалине. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином [2].

Препараты щитовидной железы изучали и фотографировали при помощи микроскопа OLYMPUS CX 31 с цифровой фотокамерой JVC COLOR VIDEO CAMERA, морфометрию осуществляли с использованием программы МЕКОС-Ц(1). Учитывали следующие морфологические и морфометрические показатели: фактор формы и средняя площадь сечения фолликулов, их число в поле зрения, высота тиреоидного эпителия, площадь сечения ядер тироцитов, ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС), толщина соединительнотканной капсулы.

Определение гормонального статуса птиц осуществляли методом твердофазного иммуоферментного анализа при помощи восьмиканального фотометра вертикального сканирования «DigiScan» (Австрия). Для определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) использовали стандартный набор реагентов «тироид ИФА–ТТГ–1» фирмы «АлкорБио» (Россия), для исследования концентрации Т3, Т4 и свободного Т4 применяли наборы: «тироид ИФА–трийодтиронин–01», «тироид ИФА–тироксин–01», «ИФА–свободный Т4», соответственно.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и не связанных между собой наблюдений и вычислены показатели достоверности различий (*p*). С этой целью нами применены компьютерные программы Microsoft Office Excel 2003 и «BIOSTAT».

Результаты и обсуждение

У птиц щитовидная железа располагается в грудной полости, состоит из двух долей, лежащих по бокам от трахеи на уровне ее бифуркации у основания общей сонной артерии. Масса каждой доли составляет у взрослых птиц около 200 мг, доли округлой или эллипсовидной формы буро-красного цвета. Общий план гистологического строения щитовидной железы птиц, других животных и человека, в основном, сходен. Снаружи орган покрыт очень мощной, двухслойной соединительнотканной

Таблица 1

Морфометрические показатели щитовидной железы птиц в онтогенезе

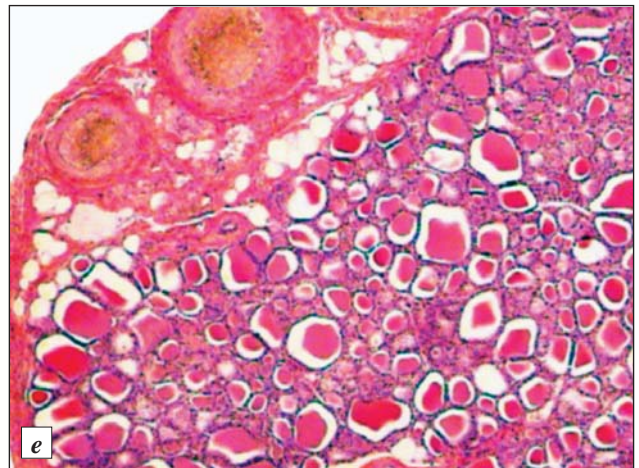
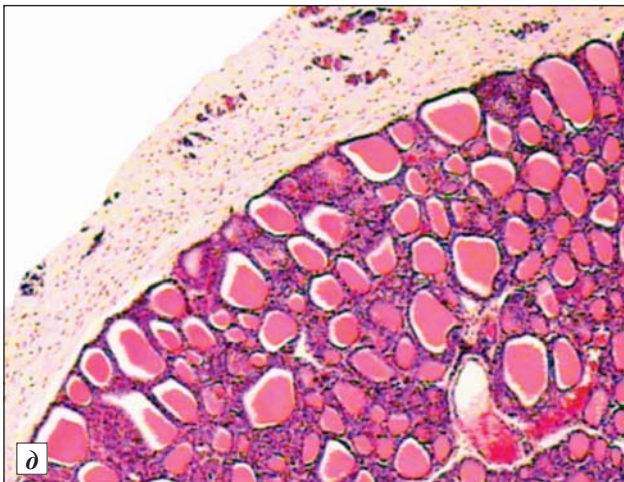
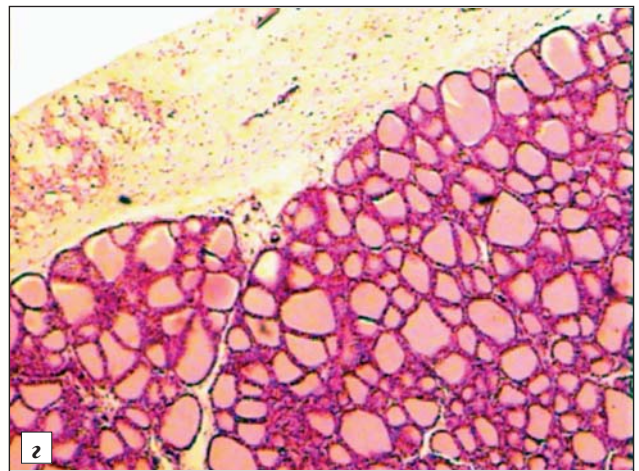
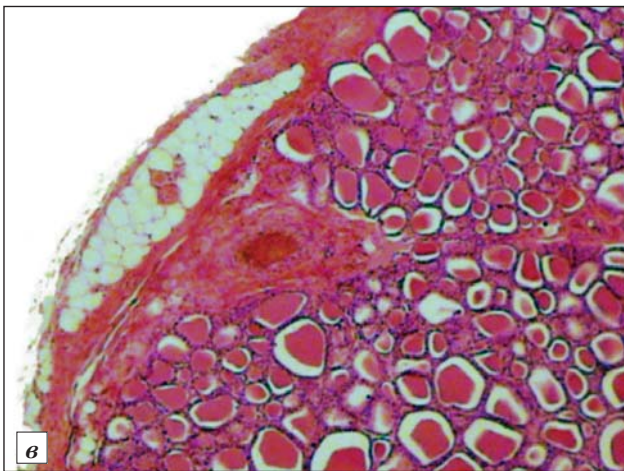
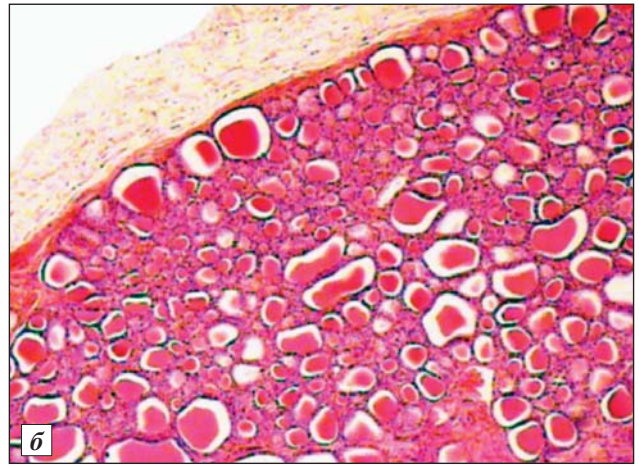
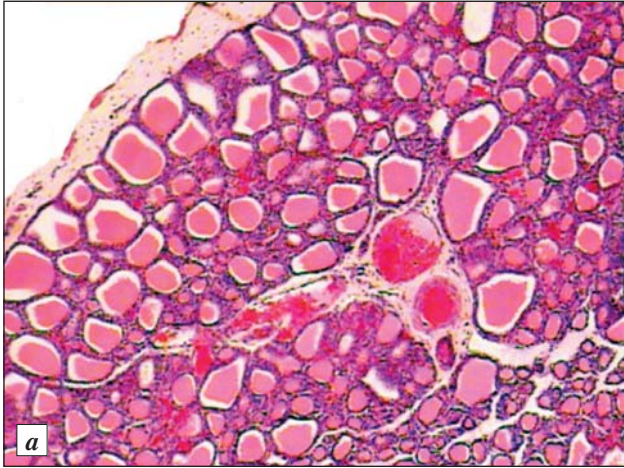
Исследуемый показатель	Возраст птиц									
	1 день, n=15	5 дней, n=15	10 дней, n=15	21 день, n=15	45 дней, n=15	50 дней, n=15	3 мес, n=14	1 год, n=10	5 лет, n=10	
Абсолютная масса железы, мг	5,1±1,3	8,3±0,91	27,3±1,2	42,5±1,4	79,5±1,5	84,2±2,3	102,3±3,1	325,4±8,9	349,7±9,6	
Относительная масса железы, %	0,015±0,004	0,017±0,002	0,039±0,003	0,044±0,002	0,028±0,0005	0,028±0,0007	0,024±0,0007	0,019±0,0005	0,019±0,0005	
Толщина капсулы, мкм	52,02±10,53	60,97±6,73	61,32±2,1	74,43±5,1	94,32±3,1	97,08±6,68	100,98±4,25	109,71±5,20	111,0±4,48	
Средняя площадь сечения фолликулов, мкм ²	876,32±32,1	743,12±23,1	793,1±25,1	815,42±21,4	932,26±43,2	921,84±15,8	986,56±34,2	987,45±65,13	1205,73±45,9	
Фактор формы фолликулов	0,82±0,039	0,86±0,04	0,88±0,034	0,75±0,061	0,83±0,054	0,85±0,055	0,88±0,033	0,77±0,051	0,85±0,039	
Высота эпителия, мкм	6,79±0,17	6,83±0,12	6,90±0,13	6,84±0,15	6,70±0,08	6,78±0,08	6,63±0,09	6,54±0,10	6,03±0,04	
ЯЦС, ед.	0,64±0,02	0,53±0,30	0,54±0,01	0,53±0,02	0,53±0,01	0,52±0,02	0,51±0,03	0,51±0,02	0,63±0,01	

капсулой. Соединительная ткань капсулы плотно срастается с общей сонной артерией и яремной веной. От капсулы в глубь органа отходят тонкие и более толстые соединительнотканые прослойки, которые, сходясь в центре, придают железе дольчатое строение. Паренхима железы в норме смешанно-фолликулярного типа и состоит из трех структурных единиц: фолликулы, межфолликулярные эпителиальные островки и парафолликулярные клетки (С-клетки).

По мере взросления отмечается увеличение абсолютной массы органа с $5,1 \pm 1,3$ мг у однодневных до $349,7 \pm 9,6$ мг у старых птиц. Относительная масса щитовидной железы повышается до 21-го дня жизни цыплят, после чего к полуторамесячному возрасту уменьшается. С увеличением возраста птиц наблюдается тенденция к снижению массы железы относительно массы тела, что свидетельствует о максимальной скорости роста железы на ранних этапах постнатального онтогенеза. Нарастание соединительнотканной стромы происходит постепенно и наибольшей величины достигает у старых птиц.

Средняя площадь сечения фолликулов значительно изменялась с возрастом, но в среднем составляла $918,0 \pm 33,9$ мкм. У однодневных птиц площадь сечения фолликулов была больше, а ЯЦС меньше, чем у пятидневных, что свидетельствует о повышении у последних функциональной активности щитовидной железы, так как мелкие фолликулы рассматриваются как функционально более активные (табл. 1, рисунок). В дальнейшем, по мере взросления птиц, происходит постепенное увеличение площади сечения фолликулов, которая к 45-му дню жизни стабилизируется. Такая же площадь сечения сохраняется и у взрослых птиц, что говорит о стабилизации функции органа. Подобным же образом изменяется и показатель ЯЦС. Самые крупные фолликулы щитовидной железы выявляются в группе старых птиц. Увеличение площади сечения фолликулов, уменьшение их числа в поле зрения, а также повышение ЯЦС свидетельствует о снижении функциональной активности щитовидной железы у старых птиц (табл. 2).

Фактор формы фолликулов во всех возрастных группах приближался к значению 0,9, то есть эти образования имеют округлую форму. Фолликулы выстланы однослойным кубическим эпителием, высота которого варьирует даже в пределах одной структуры, но в среднем составляла $6,72$ мкм. В полиморфных тироцитах просматривается крупное округлое ядро со светлой кариоплазмой и ядрыш-

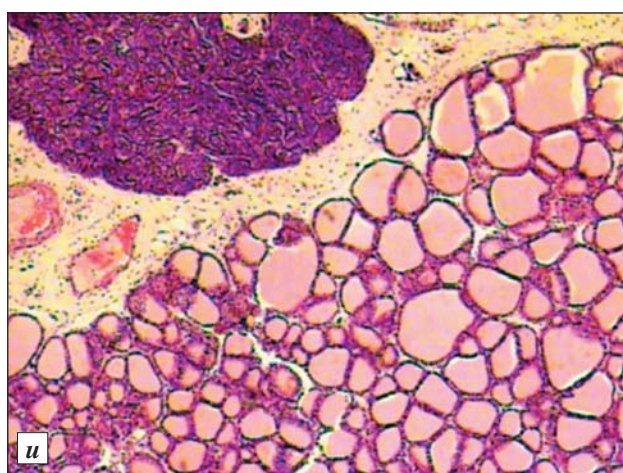
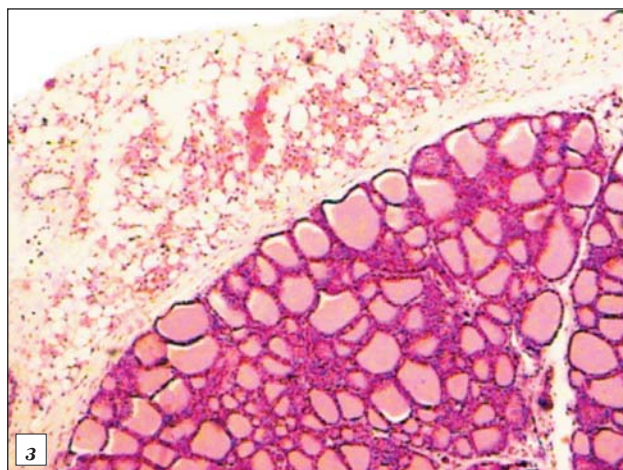
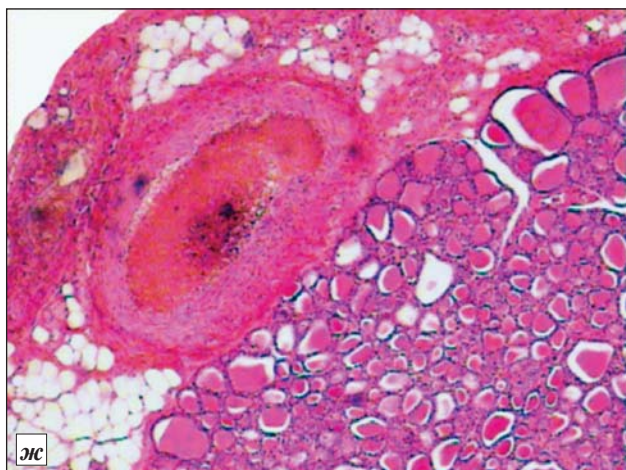


ками; цитоплазма клеток оксифильная, гетерогенная. Полость фолликулов заполнена оксифильно окрашенным коллоидом с небольшим количеством вакуолей резорбций, расположенных над апикальным полюсом тироцитов.

Масса щитовидной железы в онтогенезе постепенно увеличивается и становится максимальной к пяти годам, а отношение массы железы к массе тела

достигает наибольших величин с 10-го по 21-й день жизни птиц. Толщина же капсулы увеличивается с возрастом и становится максимальной в 5 лет, тогда как высота эпителия с возрастом практически не изменяется (см. табл. 1, см. рисунок).

Мы также изучили, как изменяется содержание тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы в процессе онтогенеза (см. табл. 2).



Щитовидная железа: а — забор на 1-е сутки жизни; б — на 5-е сутки жизни; в — на 10-е сутки жизни; г — на 21-е сутки жизни; д — на 45-е сутки жизни; е — на 50-е сутки жизни; ж — на 80-е сутки жизни; з — забор в 1 год; и — забор в 5 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×4

Таблица 2

Динамика изменений функции щитовидной железы птиц в онтогенезе, $M \pm m$

Исследуемый показатель	Возраст птиц								
	1 день, n=15	5 дней, n=15	10 дней, n=15	21 день, n=15	45 дней, n=15	50 дней, n=15	3 мес, n=14	1 год, n=10	5 лет, n=10
ТТГ, кМЕ/л	0,065±0,007	0,115±0,009	0,127±0,011	0,131±0,013	0,135±0,012	0,146±0,029	0,141±0,014	0,152±0,038	0,091±0,016
T3, нмоль/л	1,01±0,012	2,81±0,027	3,24±0,13	4,11±0,18	4,36±0,17	4,24±0,19	4,67 ±0,25	32,1±0,27	24,7 ±3,22
T4, нмоль/л	1,23±0,014	2,98±0,032	3,56±0,025	4,26±0,017	4,98±0,13	6,13±0,25	15,62 ±0,38	128,8 ±3,1	95,3 ±2,5
T-свободный, пмоль/л	0,97±0,015	1,91±0,021	2,87±0,017	3,01±0,022	3,21±0,19	2,3±0,01	13,4±0,15	25,3±1,2	19,4 ±1,3

Оказалось, что у вылупившихся из яйца цыплят, по сравнению с другими возрастными периодами жизни птиц, активность щитовидной железы была минимальной. К 5-му дню жизни цыплят происходило резкое скачкообразное увеличение уровня ТТГ (в два раза), после чего, по мере взросления птиц, наблюдалось дальнейшее плавное увеличение концентрации этого гормона. Максимальный уровень ТТГ отмечали в возрасте одного года. К пяти годам содержание ТТГ вновь снижалось и приближалось к значениям, характерным для однедневных цыплят (см. табл. 2).

Параллельно увеличению уровня ТТГ наблюдалось и повышение концентрации тиреоидных

гормонов, для которых также было характерно резкое увеличение концентрации на 5-й день жизни. В дальнейшем уровень этих гормонов плавно нарастал. Особенно резко концентрация T4 и T-свободного тироксина повышалась на 80-й день жизни птиц. К одному году уровень всех тиреоидных гормонов достигал своего максимума, а к пяти годам незначительно падал (см. табл. 2).

Выводы

Таким образом, в постнатальном онтогенезе щитовидной железы птиц можно выделить два важнейших периода. На 5-е сутки развития под

влиянием резкого увеличения эндокринной функции аденогипофиза происходит активирование тиреоцитов, что приводит к повышению концентрации тиреоидных гормонов. Максимального морфологического развития и функционального расцвета щитовидная железа, по нашим данным, достигает к году жизни. У старых птиц наблюдаются морфологические изменения в паренхиме и строме щитовидной железы, приводящие к снижению продукции ТТГ и тиреоидных гормонов.

Литература

1. Авзалов Р. Х. Гематологические и иммунологические показатели кур в различные возрастные периоды в зависимости от применения биологически активных препаратов // Вестн. Омск. гос. ун-та. 2003. № 6. С. 156–160.
2. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия М.: Медицина, 1990.
3. Аксёнова Н. П., Широченко Н. Д. Возрастные особенности локализации С-клеток щитовидной железы человека // Морфология. 1996. № 2. С. 18.
4. Архипенко В. И., Федченко Н. П. Некоторые особенности структурной организации щитовидной железы // Арх. анат. 1986. № 6. С. 82–89.
5. Болотников И. А., Конопатов Ю. В. Практическая иммунология сельскохозяйственной птицы. СПб.: Наука, 1993.
6. Москвина У. С., Иванова Л. А., Фефелов А. И. Динамика интегральных показателей естественного иммунитета при экспериментальном гипо- и гипертиреозе // Пробл. эндокринологии. 1981. Т. 27. № 6. С. 70–83.
7. Урюпина Г. М. Возрастная динамика естественной резистентности молодняка и кур-несушек // В кн.: Повышение естественной резистентности сельскохозяйственной птицы: Сб. науч. тр. М.: МВА, 1983. С. 6–7.
8. Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Ингель И. Э. Возрастная инволюция органов и тканей // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 1. С. 78–91.
9. Harbour D. V., Smith E. M., Meyer W. J. The thyrotropin releasing hormone (TRH) induced pituitary TSN response correlates with the TRH induced leukocyte TSN response // Neuropeptides and Immunoepitopes: Messengers Neuroimmune Axis. N. Y., 1989. P. 15.
10. Kalden J. R., Svans M. M., Irvine W. J. The effect of hypophysectomy on the immune response // Immunology. 1980. Vol. 18. № 5. P. 671–679.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 688–692

A. V. Pateyuk, B. I. Kuznik, N. S. Rusaeva, L. M. Baranchugova

ONTOGENETIC ASPECTS OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL DESCRIPTION OF THE THYROID GLAND IN BIRDS

Chita State Medical Academy, 39a ul. Gorky, Chita 672000, Russia; e-mail: bj_kuznik@mail.ru

One can distinguish two most important periods in postnatal ontogenesis of the thyroid gland in birds. On the 5th postnatal day dramatic enhancement of adenohypophyseal endocrine functioning causes thyrocytic activation, which results in elevated levels of the thyroid hormones. The morphological and functional peak of the thyroid gland is within 3–12 months. Old birds manifest reduced production of the thyroid-stimulating hormone and show morphological changes in the parenchyma and stroma of the thyroid gland which eventually result in diminished production of the thyroid hormones.

Key words: *thyroid gland, ontogenesis, hormones, morphology*

О XX МЕЖДУНАРОДНОМ ГЕНЕТИЧЕСКОМ КОНГРЕССЕ 12–17 ИЮЛЯ 2008 г., БЕРЛИН

12–17 июля 2008 г. в Международном конгресс-центре (Берлин, Германия) состоялся юбилейный XX Международный генетический конгресс. В его работе приняли участие более 3000 ученых из многих стран. Состоялось 9 пленарных лекций, которые представляли ведущие генетики мира (среди них — 5 нобелевских лауреатов). В рамках конференции прошло 54 секционных заседания.

В пленарной лекции «Стволовые клетки, плюрипотентность и перепрограммирование ядра» проф. Рудольф Ениш (МТИ, США) отметил, что старение человеческой популяции привело к увеличению частоты заболеваемости патологиями Альцгеймера и Паркинсона, а также других возрастзависимых нарушений. Одним из вариантов решения данной проблемы является тканевая инженерия, цель которой — получение материала для «ремонта» стареющего тела. На современном этапе существует два подхода к проблеме получения стволовых клеток. Первый основан на выделении эмбриональных стволовых клеток, культивирование которых позволяет получать любой тип дифференцированных клеток человека. Однако их использование сопряжено с рядом проблем: отторжение инородных клеток и этические трудности (необходимость использования человеческих эмбрионов). Второй подход, получивший развитие в последнее время, — перепрограммирование ядра взрослой соматической клетки. Он свободен от упомянутых недостатков эмбриональных стволовых клеток. Перепрограммирование достигается экспрессией ключевых транскрипционных факторов, обеспечивающих плюрипотентное состояние клетки, — *Oct4*, *Sox2*, *Nanog* и *Kif4*. В обычной соматической клетке данные гены метилированы, выключены. Деметилирование их превращает взрослую соматическую клетку в подобие эмбриональной стволовой клетки. Таким образом, перепрограммирование ядер соматических клеток позволит получать в неограниченном количестве материал для «ремонта» стареющих и поврежденных тканей и органов.

На секции по эпигенетике прозвучал доклад Шелли Бергер и др. (США) «Ковалентная

модификация гистонов в регуляции генома». Гистоны — белки, играющие роль в упаковке молекулы ДНК в составе ядерного хроматина. Их ковалентная модификация непосредственным образом влияет на активность тех или иных генов, оказываясь вовлеченной в процессы опухолеобразования, многие патологии и старение. Существует несколько способов ковалентной модификации гистонов: ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование и сумоилирование. Например, ацетилирование гистона H4 по аминокислотному остатку K16 приводит к открытию структуры хроматина. Участки ковалентной модификации служат для привлечения разных регуляторных белков. Ацетилирование привлекает белки с *Bromo* доменом, метилирование — с *Chromo* РНД доменом. Таким образом, ковалентная модификация гистонов дает уникальную возможность изменения функционирования генов клетки без грубого вмешательства в последовательность самих генов.

В докладах секции было отмечено, что старение многих типов клеток сопряжено с такими эпигенетическими изменениями, как дестабилизация теломер, изменение структуры и функции гетерохроматина, снижение целостности и стабильности хромосом, изменение экспрессии генов, остановка клеточного цикла.

Структура хроматина, как известно, меняется при репликативном старении дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Однако деацетилазы *Sir2* противостоят старению дрожжевой клетки. Участки некоторых гистонов у дрожжей изменяют уровень своего ацетилирования при старении клетки: H3K9, H4K16, H3K56. Они же являются мишенями *Sir2*, уровень активности которой при старении клетки снижается. *Sir2* у дрожжей также задействован в поддержании стабильности теломер, которые дестабилизируются при старении клетки.

Во всех процессах клетки большое значение имеет так называемый «гистоновый код» — эпигенетический механизм, с помощью которого пишется программа каскадного включения—выключения генов. Его регуляция осуществляется антагонисти-

ческим взаимодействием групп белков *TrxG* (активаторы транскрипции генов) и *PcG* (репрессоры транскрипции). Как оказалось, осуществление их функции во многом зависит от белка телового шока *Hsp90*. Как известно, мутация гена *TrxG* приводит к нарушению развития. Аналогичный же фенотип достигается мутацией гена *Hsp90*. Кроме того, белки *TrxG* и *Hsp90* напрямую взаимодействуют между собой. Как известно, тепловой шок приводит к фенокопированию мутации *Ubx* у дрозофилы. Таким образом, *Hsp90* осуществляет связь сигналов из внешней среды (таких как тепловой шок) с экспрессией генов и онтогенезом.

Аллан Спрадлинг (США) на вручении ему главной генетической (Груберовской) премии выступил с лекцией «Регуляция стволовых клеток дрозофилы тканевыми нишами». Он показал, что половые стволовые клетки индивидуально существуют очень непродолжительное время. По-видимому, любая клетка, попавшая в окружение определенной тканевой ниши, может стать стволовой. Таким образом, изучение механизмов влияния тканевой ниши на стволовую клетку может пролить свет на дополнительные пути перепрограммирования клеток с целью получения плюрипотентных стволовых клеток.

Проф. Элизабет Блекберн (США) выступила с пленарной лекцией «Теломеры и теломераза». Теломеры — структуры на концах линейных хромосом клеток эукариот, которые защищают хромосомы от рекомбинации, объединения и деградации. Укорочение теломер, искусственно индуцированное в клетках дрожжей, вызывает изменение активности генов, напоминающее по паттерну эффект внешнесредового стресса, — происходит изменение аэробной метаболической программы. Таким образом, теломеры могут играть решающую роль в клеточном старении.

Фермент теломераза, достраивающий теломеры в стволовых клетках, но деактивированный в нормальных соматических клетках, играет важную роль в онкогенезе. Выключение теломеразы подавляет метастазирование у мышей *in vivo*. Интересно отметить, что при этом не возникает $\rho 53$ -зависимого ответа на повреждение ДНК или декепирования теломер, лишь подавляются гены клеточного цикла. Таким образом, *TERT* (белковый компонент теломеразы) непосредственно стимулирует экспрессию генов клеточного цикла.

Известно, что хронический стресс снижает экспрессию теломеразы и приводит к укорочению теломер. Укороченные теломеры коррелируют с

высокими ЧСС и АД и сопряжены с более высоким темпом смертности: в 3,2 раза от сердечно-сосудистых заболеваний, в 8,5 раз от инфекционных болезней. По-видимому, уровень экспрессии теломеразы (например, в моноцитах) может служить биомаркером старения.

Секция «Старение и продолжительность жизни» открылась обзорной лекцией проф. Линды Партридж (Великобритания), которая рассказала об истории генетики продолжительности жизни и о роли инсулин/*IGF-1* сигналинга в старении от нематод до млекопитающих. Она показала, что дрозофильный адапторный белок *Lnk* регулирует трансдукцию сигнала рецепторов с тирозинкиназной активностью. По-видимому, он участвует в регуляции роста клетки в ответ на инсулиновый сигналинг. Как оказалось, делеция гена *Lnk* приводит к значительному продлению жизни дрозофилы. При этом наблюдается повышение устойчивости к стрессам, накопление липидов, снижение плодовитости самок. Таким образом, подавление трансдукции инсулинового сигнала продлевает жизнь модельных животных.

Докт. Дилин (США) рассказал о роли белкового гомеостаза в старении организмов. Он выделил три канонических метода продления жизни любому животному: подавление инсулин/*IGF-1* сигналинга, снижение функции электронтранспортной цепи митохондрий и ограниченная диета. Если механизм первых двух способов более или менее выяснен, то третьего — не достаточно.

Однако удалось выяснить, что *RNA-4* у нематод, являющийся одним из белков группы *Foxa*, необходим для влияния ограниченной диеты на продолжительность жизни. Таким образом, транскрипционные факторы семейства Forkhead независимо (но совместно с кофактором *SMK-1*) регулируют долгожительство при инсулиновом сигналинге (*DAF-16*, группа *Foxo*) и *RNA-4* (группа *Foxa*). Каким образом *RNA-4* приводит к продлению жизни? Он регулирует экспрессию генов антиоксидантной защиты *sod-2* и *sod-4*. Кроме того, он играет важную роль в гомеостазе питательных веществ (глюкозы) у взрослых нематод. Таким образом, разные белки семейства Forkhead играют определяющую роль в двух из трех канонических способах продления жизни.

Во влиянии обедненной диеты на продолжительность жизни важную роль играют факторы, регулирующие белковый гомеостаз. Инициацию сигнала при ограничении диеты стимулируют деацетилазы и подавляют ацетилазы белков. Поддержание

сигнала обеспечивают моно-убиквитинлигазы. Например, подавление активности гена *wpr-1* НЕСТ E3 лигазы у нематод купирует влияние обедненной диеты на продолжительность жизни. Убиквитин-лигаза *wpr-1* в иерархии регуляции долгожительства при обедненной диете располагается выше, чем комплекс *SMK-1* и *PNA-4*. Аналогично действует и E2 убиквитинконъюгирующий фермент, кодируемый геном *ubc-18*.

Доклад Б. Кеннеди (США) «Ограниченная диета, контроль трансляции и старение» был посвящен генетике старения у дрожжей. У данного организма ограниченная диета продлевает жизнь клеткам через подавление активности сигнальных путей *PKA*, *TOR* и *S6K*, которые вовлечены в трансляцию белков, биогенез рибосом, автофагию, стресс-ответ, транспорт аминокислот, утилизацию глюкозы.

Сотрудник Синтии Кеньон М. Маккормик (США) рассказал о роли половых стволовых клеток в регуляции продолжительности жизни нематод. Потеря половых клеток продлевает жизнь лишь в присутствии таких новых генов долгожительства нематод, как *gos-1* (кодирует белок элонгации транскрипции) и *nsu-2* (кодирует РНК-связывающий белок). Кроме того, необходим 14-3-3-подобный белок *FTT-2*, который взаимодействует с *NSU-2* и *Daf-16*.

Нобелевский лауреат Филип Шарп (США) выступил с пленарной лекцией «Регуляция генов малыми РНК». Клетка регулирует синтез мРНК несколькими способами: альтернативный сплайсинг РНК, альтернативное полиаденилирование и РНК-эдитинг. В клетке имеет место еще один способ регуляции — короткие интерферирующие РНК (*siRNA*) и короткие шпильковые РНК (*shRNA*), которые участвуют в выключении генов (останавливают трансляцию и вызывают деградацию мРНК), регуляции изоформ белков (поскольку имеют экзон-специфичность), помогают в поиске новых генов и биохимических путей (библиотеки *shRNA*-векторов). мРНК кодируются от 250 до 1000 генами. В свою очередь, мРНК регулируют активность 25–50 % всех генов позвоночных. Таким образом, изучение мРНК-зависимой регуляции активности генов перспективно с точки зрения поиска новых подходов к регуляции генов, участвующих в старении и образовании опухолей.

Например, кластер *miR-17~92* сверхэкспрессирован при *B*-лимфомах и раке легкого. В то же время, делеция *miR-17~92* нарушает развитие

плода из-за дефекта развития *B*-клеток. Как оказалось, проапоптозный ген *Bim*, регулирующий апоптоз *B*-клеток и подавляющий образование *B*-лимфомы, — мишень *miR-17~92*.

Многие гены имеют сайты альтернативного полиаденилирования. Изменение длины 3'UTR (untranslated region) участка мРНК связано с пролиферативной активностью клетки, поскольку регуляторные белки и *miRNA* связываются с 3'UTR, изменяя тем самым активность гена.

На секции, посвященной стволовым клеткам, докт. Р. Леманн (США) рассказал о роли ниши в гомеостазе половых клеток. Почему половая стволовая клетка не дифференцируется? В ее судьбе решающую роль играет репрессия транскрипции (репрессия *Pol II* и хроматиновая репрессия). Регуляция осуществляется через взаимодействие половых и соматических клеток. Транскрипционный репрессор *Pgc* у дрозофилы активен только в ранних половых клетках эмбриона, подавляя в них транскрипцию. Без него половые клетки эмбриона не выживают. *Pgc* экспрессируется в дочерней клетке стволовой половой клетки, задерживая ее дифференциацию в соматическую клетку. Снижение уровня экспрессии *Pgc* приводит к опустошению ниши.

Как показал доклад докт. А. Монка (Австралия), у дрозофилы, помимо внешних сигналов, получаемых от окружающей ниши, половые стволовые клетки регулируются внутренними факторами. Например, таким фактором является РНК-связывающий белок *How*. Мутация его гена приводит к отсутствию сперматогониев (вследствие нарушения митоза), тогда как сверхэкспрессия — к их гиперпролиферации.

С. Тайбакш (Франция) привел доказательства того, что ДНК стволовых клеток мышцы распределяется асимметрично, то есть две клетки получают генетически и эпигенетически разные ДНК. Кроме того, асимметрично распределяются цитоплазматические факторы, такие как *Numb*, *Pax7*, *Myod*, *Myogenin*. Механизм сегрегации основан на функционировании центросом.

Проф. Ю. Озуми (Япония) представил обзор явления автофагии на модели дрожжевой клетки. Известно несколько путей избавления клетки от «балласта». Во-первых, это убиквитин/протеосомная система (высоко энергозатратная, но специфически распознающая свой субстрат) и лизосомальная система (малозатратная, но неселективная). Есть еще автофагия — явление, запускающееся при азотном голодании клетки и поставляющее не-

достающие аминокислоты за счет переваривания клеточного «мусора» (поврежденных органелл — рибосом, пероксисом, ЭПС, нуклеоплазмы, митохондрий — «митофагия» — и агрегатов белков). Таким образом, участвуя в переработке клеточного «мусора», автофагия может играть ключевую роль в старении клетки и организма.

Докт. К. Стюарт (Сингапур) рассказал об успехах в изучении роли ламина А в развитии прогерии Хатчинсона—Джилфорда на модели мышей. Ядро — сложно устроенная клеточная структура. Нарушение всего лишь поверхности клеточного ядра, формируемой белками ламинами, ассоциировано с 24 заболеваниями. Мутантный ламин А не может подвергаться фарнезилированию, разре-

заться и формировать ламину ядра, что приводит к повышенной чувствительности клетки к апоптозу и ускоренному старению организма — прогерии Хатчинсона—Джилфорда.

Докт. Н. Бонини (США) на модели дрозофилы исследует нейродегенеративные заболевания человека, многие из которых сопряжены с образованием внутриядерных включений патогенных *PolyQ* белков. Как оказалось, сверхэкспрессия *Hsp70* у дрозофилы подавляет нейродегенерацию под действием *PolyQ*. В то же время, доминантно-негативный *Hsp70* индуцирует жесткий дегенеративный процесс.

А. А. Москалёв,
Институт биологии Коми НЦ УрО РАН

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

2008 • ТОМ 21, № 4

ISSN 1561-9125. Успехи геронтологии, 2008, Т. 21, № 3, 517–696