

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Эволюционные аспекты старения
Молекулярные и физиологические
механизмы старения
Профилактика преждевременного
старения
Патогенез и терапия ассоциированных
с возрастом заболеваний
Клинические аспекты геронтологии

Advances in Gerontology

2010 № 1
Том 23
Volume 23

**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 3, № 1

Editorial Board:

V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
V.S. Baranov (St. Petersburg)
A.I. Gaziev (Pushchino)
A.D. Nozdrachev (St. Petersburg)
A.M. Olovnikov (Moscow)
P.A. Vorobiev (Moscow)
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)

International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)	I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)	L.B. Lazebnik (Moscow)
A.L. Ariev (St. Petersburg)	A.I. Martynov (Moscow)
V.V. Bezrukov (Kiev)	V.S. Myakotnykh (Ekaterinburgh)
M. Davidovich (Beograd)	M.A. Paltsev (Moscow)
M.I. Davydov (Moscow)	M. Passeri (Parma)
C. Francheschi (Bologna)	R.J. Reiter (San Antonio)
N.K. Gorshunova (Kursk)	G.S. Roth (Baltimore)
V.T. Ivanov (Moscow)	V.N. Shablin (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	V.P. Skulachev (Moscow)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	J. Troisi (Malta)
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)

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE

St. PETERSBURG • 2010

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 3, № 1

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов	(Санкт-Петербург) — главный редактор
В.Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
В.С. Баранов	(Санкт-Петербург)
П.А. Воробьев	(Москва)
А.И. Газиев	(Пушино)
Ю.П. Никитин	(Новосибирск)
А.Д. Ноздрачев	(Санкт-Петербург)
А.М. Оловников	(Москва)

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	О.В. Коркушко	(Киев)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
В.В. Безруков	(Киев)	Л.Б. Лазебник	(Москва)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	А.И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Н.К. Горшунов	(Курск)	М.А. Пальцев	(Москва)
М. Давидович	(Белград)	М. Пассери	(Парма)
М.И. Давыдов	(Москва)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
Т. фон Зглиници	(Ньюкасл)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
В.Т. Иванов	(Москва)	В.П. Скулачев	(Москва)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж. Троизи	(Мальта)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	К. Франчески	(Болонья)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	В.Н. Шабалин	(Москва)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Ф.И. Комаров	(Москва)	А.И. Яшин	(Дурэм)

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2010. Т. 23. № 1. 154 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и Благотворительного фонда поддержки научных исследований «Наука за продление 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 01.02.2010 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 19,25.

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

© Успехи геронтологии, 2010
© Геронтологическое общество, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p><i>Москалёв А. А.</i> Эволюционные представления о природе старения</p>	9	<p><i>Moskalev A. A.</i> Evolution conceptions about the aging nature</p>
<p><i>Бойко А. Г., [Лабас Ю. А.], Гордеева А. В.</i> Очерк филогенетической истории феномена старения <i>Metazoa</i> (к вопросу создания общей теории старения <i>Metazoa</i>)</p>	21	<p><i>Boyko A. G., [Labas Yu. A.], Gordeeva A. V.</i> An outline on the phylogenetic history of <i>Metazoa</i> aging phenomenon (To the study of creating a common <i>Metazoa</i> aging theory)</p>
<p><i>Башикирёва А. С.</i> Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России (аналитический обзор)</p>	30	<p><i>Bashkireva A. S.</i> The demographic and professional risks of depopulation of the Russian labor forces (analytical review)</p>
<p><i>Калужский А. Д.</i> Состояние здоровья человека: прогноз эффективности работы организма</p>	40	<p><i>Kaluzhskiy A. D.</i> State of individual health: a forecast of effectiveness of an organism work</p>
<p><i>Алишев Н. В., Драбкин Б. А., Шубик В. М.</i> Стресс–иммунитет–здоровье (проблема ускоренного старения ветеранов подразделений особого риска)</p>	49	<p><i>Alishev N. V., Drabkin B. A., Shubik V. M.</i> Stress–Immunity–Health (Problem of precocious aging in veterans of special risk subdivisions)</p>
<p><i>Макрушин А. В.</i> Витаукт надорганизменных биосистем (на примере сообществ общественных насекомых и биоценозов)</p>	56	<p><i>Makrushin A. V.</i> Vitauct of superorganismic biosystems (by the example of communities of social insects and biocenoses)</p>
<p><i>Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Путрова О. Д., Перчаткин В. А., Репин А. Н.</i> Возрастные особенности внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном ремоделировании сердца</p>	59	<p><i>Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Putrova O. D., Perchatkin V. A., Repin A. N.</i> Age-related features of an intracellular calcium homeostasis in rat cardiomyocytes at postinfarction heart remodeling</p>
<p><i>Калинина И. И., Шмелёва С. П., Минина Т. А., Хлыстова З. С.</i> Реакция семенников старых животных на введение фетальных тканей человека</p>	64	<p><i>Kalinina I. I., Shmeleva S. P., Minina T. A., Khlystova Z. S.</i> Reaction of testicles of old animals on implantation of human fetal tissues</p>
<p><i>Хейфец О. В., Полякова В. О., Кветной И. М.</i> Пептидергическая регуляция экспрессии сигнальных факторов дифференциации фибробластов предстательной железы при клеточном старении</p>	68	<p><i>Kheifets O. V., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M.</i> Peptidergic regulation of the expression of signal factors of differentiation of fibroblasts of human prostate gland in cell aging</p>
<p><i>Гусельникова Е. А., Коновалов С. С., Полякова В. О., Кветной И. М.</i> Клеточное обновление в эпителии кишечника при старении</p>	71	<p><i>Guselnikova E. A., Konovalov S. S., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M.</i> Cell renovation in gut epithelium in aging</p>
<p><i>Куликов А. В., Архипова Л. В., Смирнова Г. Н., Новоселова Е. Г., Шпурова Н. А., Шишова Н. В., Сухих Г. Т.</i> Замедление темпа необратимой возрастной атрофии вилочковой железы с помощью</p>	76	<p><i>Kulikov A. V., Arkhipova L. V., Smirnova G. N., Novoselova E. G., Shpurova N. A., Shishova N. V., Sukhikh G. T.</i> Slowing down the rate of irreversible age-related atrophy of the thymus gland by atopic</p>

атопической ауто трансплантации длительно криоконсервированной ее ткани

Иванов С. Д., Кованько Е. Г., Ямшанов В. А.

Влияние дополнительного введения ионов железа на продолжительность жизни облученных животных

Костылева В. В., Борц М. С., Николаева Е. Г., Рыжак Г. А.

Противорадиационное действие биоантиоксидантного комплекса экстракта женьшеня в модели радиационного старения на фоне образования радиогенных опухолей

Асфандияров Ф. Р., Кафаров Э. С.

Изменение объемов сосудистого русла коркового и мозгового вещества почки в процессе старения

Бутакова С. С., Ноздрачёв А. Д.

Влияние однократного введения препаратов кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп

Падалко В. И., Леонова И. С., Козлова Е. В.

Влияние 2,4-динитрофенола на интенсивность окислительных процессов в печени крыс в длительном эксперименте

Рукавишников С. А., Фигурин И. С., Яковлев А. А.

Значение вариабельности лабораторных показателей в прогнозировании развития ускоренного старения

Гузова А. В., Голубева Е. Ю., Соловьёв А. Г.

Особенности качества жизни и биологического возраста пожилых лиц с алкогольной зависимостью в условиях европейского Севера

Пименов Л. Т., Бiryukova Т. А.

Обмен железа при язвенной болезни в пожилом и старческом возрасте

Куренков А. В., Петров С. Б.

Распространенность разных типов недержания мочи и их связь с сопутствующими заболеваниями у пожилых пациентов

Кирилина В. М., Горанский А. И.

Влияние стажа работы на адаптацию системы кровообращения у мужчин-учителей разных специальностей

Мякотных В. С., Чурсин С. А., Боровкова Т. А.

Клинические и патогенетические особенности черепно-мозговой травмы, полученной пожилыми больными после перенесенного инсульта

autotransplantation of its tissue, subjected to long-term cryoconservation

81 *Ivanov S. D., Kovanko E. G., Yamshanov V. A.*

The influence of ferric ion additional introduction on the life span of irradiated animals

86 *Kostyleva V. V., Borts M. S., Nikolaeva E. G., Ryzhak G. A.*

Antirad action of bioantioxidant complex of an extract from ginseng in the aging model of irradiation against formation of radio gene tumors

90 *Asfandiyarov F. R., Kafarov E. S.*

Change of volume of cortical and medulla vessels in aging process

93 *Butakova S. S., Nozdrachev A. D.*

Calcitonin effect on glucose and calcium level in rats of different age groups

98 *Padalko V. I., Leonova I. S., Kozlova E. V.*

The effect of 2,4-Dinitrophenol on the intensity of oxidative processes in rat liver during longitudinal experiment

104 *Rukavishnikova S. A., Figurin I. S., Yakovlew A. A.*

Value of variability of laboratory indicators for forecasting of development of the accelerated aging

110 *Guzova A. V., Golubeva E. Yu., Soloviev A. G.*

Features of quality of life and physiological age of elderly persons with alcohol dependence in conditions of european North

115 *Pimenov L. T., Biryukova T. A.*

Iron metabolism in elderly patients with ulcer disease

119 *Kurenkov A. V., Petrov S. B.*

Prevalence of different types of urinary incontinence and concomitant diseases in elderly patients

125 *Kirilina V. M., Goransky A. I.*

The influence of the length of work on the adaptation of the circulatory system of male teachers of different specialities

131 *Myakotnykh V. S., Chursin S. A., Borovkova T. A.*

Clinical and pathogenetic features of the craniocerebral trauma received by elderly patients after the transferred stroke

<i>Ботабаев Б. К.</i> Результаты дентальной имплантации у лиц пожилого и старческого возраста	136	<i>Botabaev B. K.</i> Results of dental implantation in elderly patients
<i>Кирилловских О. Н., Шершевер А. С., Дубских А. О.</i> Особенности патогенеза, клинической картины и новые подходы к лечению симптоматической эпилепсии в пожилом и старческом возрасте	141	<i>Kirillovskich O. N., Shershever A. S., Dubskich A. O.</i> Peculiarities of pathogenesis, clinical picture and new approaches to treatment of symptomatic epilepsy in the elderly and geriatric patients
<i>Варавина Л. Ю., Прощаев К. И., Ильницкий А. Н., Медведев Д. С., Перельгин К. В.</i> Критерии оценки качества стационарной помощи пожилым больным с оторино- ларингологической патологией	149	<i>Varavina L. Yu., Prashchayev K. I., Ilnitski A. N., Medvedev D. S., Perelygin K. V.</i> The criteria of quality of hospital aid for aged patients with otorhinolaryngologic pathology

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В данном журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на дискете 3,5" или CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.

2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать 1/8—1/10 объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.

3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.

4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.

6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.

7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.**

В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.

8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.

9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математи-

ческих величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.

11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:

а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;

б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;

в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;

г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (/ /), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;

д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;

е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;

ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);

з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);

и) общее количество страниц не указывают.

12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.

13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.

14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Отписки высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

Статьи направлять по адресу:

197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, проф. В. Н. Анисимову

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

А. А. Москалёв

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИРОДЕ СТАРЕНИЯ

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

В работе показано, что старение представляет собой возрастзависимый фрактальный рост количества отклонений от гомеостаза на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях. Рассмотрены факты, свидетельствующие о том, что одновременно с эволюционным усложнением форм жизни самоподобным образом возникали все новые типы старения и противостоящие им системы антистарения. Выявлены эволюционные этапы возникновения следующих типов старения: молекулярный, сегрегационный, кондиционный, клональный, постмитотический и системный.

Ключевые слова: фракталы, эволюция старения

Выдающемуся генетику XX в. Феодосию Добржанскому принадлежит известное выражение: «Биология приобретает смысл только в свете эволюции» [21]. С целью осмысления одного из наиболее сложных биологических явлений — старения — мы в очередной раз возвращаемся к рассмотрению его эволюционных истоков.

Классические представления об эволюционной роли старения

Согласно классическому определению, старение — это возрастзависимое снижение способности индивидуума к размножению и выживанию. На каком этапе эволюции жизни оно возникло и каковы его механизмы — вопрос дискуссионный. Эволюционные взгляды геронтологов зависят от исходной точки зрения конкретного исследователя на природу старения. Рассмотрим несколько основных точек зрения.

1. *Старение, с эволюционной точки зрения, неадаптивно и является следствием накопления повреждений и случайных мутаций с отсроченными вредными побочными эффектами.* Данный взгляд получил свое развитие в эволюционных теориях накопления мутаций, антагонистической плейотропии и отработанной сомы (см. обзор [28]).

Неадаптивность старения обосновали зоологи, которые выдвинули предположение о том, что в дикой природе особи не доживают до проявления признаков старения, и это должно означать

его независимость от давления естественного отбора и отсутствие какой бы то ни было генетической программы старения [48, 49; Comfort, 1956]. Однако было бы недопустимым упрощением считать старение полностью свободным от давления естественного отбора. Во-первых, индивидуальное старение является обычным явлением в естественной среде обитания среди высших животных, например у мухи *Protophila litigata*, среди птиц — у мухоловки-белошейки (*Ficedula albicollis*) и голубой кустарниковой сойки (*Aphelocoma coerulescens*), у змеи *Thamnophis elegans* [14, 15, 46, 62]. Вполне возможно, что высокая вероятность дожить до старости в дикой природе присуща и многим другим видам. Во-вторых, многие виды животных, испытывающие слабое давление хищников (обладающие мощным панцирем, способностью к полету, ведущие глубоководный образ жизни), имеют высокую репродуктивную продолжительность жизни. В результате, у данных видов естественный отбор напрямую противостоит старению. Как следствие, эти виды характеризуются «пренебрежимым» старением.

Начиная с Рональда Фишера [25], эволюционные биологи выдвигают в качестве главной причины возникновения старения снижение силы отбора с возрастом. Если вредные мутации, проявляющиеся в молодости, встречают жесткое сопротивление отбора из-за отрицательного вклада в приспособленность (носители таких мутаций реже оставляют потомство), то аналогичные мутации, проявляющиеся поздно, относительно нейтральны, поскольку их носители уже передали гены будущему поколению. Питер Медавар, основываясь на данном предположении, предложил теорию «накопления мутаций» [48, 49]. Ее смысл заключается в следующем: поскольку гены с вредными эффектами, проявляющимися на поздних стадиях онтогенеза, практически не встречают сопротивления естественного отбора, то такие мутации накапливаются и обуславливают старение. Например, пациенты с трихотиодистрофией (частичной прогерией) живут около 5 лет и не успевают передать

свои гены потомству, поэтому данное заболевание возникает заново за счет спонтанных мутаций. Возрастзависимые нейродегенеративные болезни (Альцгеймера и Паркинсона), диабет II типа, некоторые виды рака и атеросклероз, напротив, проявляются поздно, и носители обуславливающих их мутаций успевают оставить потомство до появления симптомов, поэтому данные заболевания более распространены и ассоциированы со старением.

Джордж Вильямс предположил, что аллели, способствующие увеличению выживаемости или репродукции на ранних этапах жизненного цикла, но при этом снижающие их на поздних этапах, могут накапливаться в популяциях, поскольку селективные преимущества ранней пользы перевешивают поздний ущерб [71]. Эта теория старения получила название «антагонистическая плейотропия». При антагонистической плейотропии старение возникает как результат «компромисса» между ранней и поздней приспособленностью, и любое генетическое или эволюционное изменение, влияющее на старение, будет сопровождаться изменением в той компоненте приспособленности, которая касается молодости. На основании этого теория Вильямса делает важное предсказание: отбор на увеличение продолжительности жизни ведет к снижению ранней плодовитости. Напротив, теория накопления мутаций предполагает, что старение вызывается, по крайней мере отчасти, аллелями, нейтральными в молодости, поэтому генетические или эволюционные изменения, затрагивающие старение, не должны сопровождаться изменениями в ранней приспособленности. Таким образом, главным различием этих теорий является то, что в теории накопления мутаций аллели с негативными эффектами, проявляющимися в старости, пассивно накапливаются от одного поколения к другому, тогда как при антагонистической плейотропии эти аллели активно поддерживаются в популяции естественным отбором.

Предложенная Томом Кирквудом теория «отработанной сомы» (*disposable soma*) — особый случай антагонистической плейотропии [38]. В ней постулируется существование генов, которые контролируют перераспределение энергетических ресурсов от поддержания функций тела к функции воспроизводства потомства. Согласно этой теории, репарация соматических повреждений, требующая затрат энергии, конкурирует за потребности в энергии с репродукцией. С эволюционной точки зрения, бесполезно расходовать слишком много энергии на поддержание жизнедеятельности, если в результате постоянного давления на популяцию неблагоприятных условий среды шансы прожить

долго невелики. В такой ситуации более адекватным решением является быстрое размножение, чтобы успеть оставить потомство до своей гибели. Когда жизненные условия вида улучшаются (например, осуществляется выход в новую экологическую нишу, заселение новых местообитаний) и, соответственно, возрастает шанс более длительного существования, полезно будет переключить баланс в пользу поддержания жизнеспособности, поскольку в таком случае репродуктивная жизнь увеличится. Рассмотрим идею «отработанной сомы» на примере. Популяция полевой мыши, обладающая достаточной способностью противостоять стрессам, чтобы прожить 10 лет, неверно распределит имеющиеся соматические ресурсы, так как лисы и совы съедят большинство полевых мышей за пару месяцев. Ей ничего не остается, как направить все усилия на ускоренное размножение и оставить многочисленное потомство. Популяции другого мелкого грызуна, голого землекопа, живут в подземных укрытиях, защищающих от хищников. Как следствие, землекопы «инвестируют» ресурсы в долгую репродуктивную продолжительность жизни и доживают до 30 лет.

2. Старение адаптивно и обусловлено особой генетической программой, сформировавшейся под действием селективных механизмов индивидуального характера, таких как родственный отбор.

Теория «запрограммированного старения» стала исторически первой эволюционной теорией старения. Ее сформулировал немецкий биолог XIX в. Август Вейсман [69]. Основная идея его теории в том, что старение — продукт реализации генетической программы онтогенеза. Цель такой запрограммированной гибели — освобождение жизненного пространства и ресурсов для молодых поколений. Вейсман предложил ее биологический механизм — ограничение числа делений соматических клеток, в отличие от неограниченно пролиферирующих герминативных клеток. Межвидовые различия в продолжительности жизни животных он объяснял числом клеточных генераций.

Идея Вейсмана получила развитие в концепции феноптоза, выдвинутой акад. В. П. Скулачёвым [7, 44]. Она предполагает специальную программу суицида целого организма. Основным механизмом феноптоза постулируется апоптоз (программируемая гибель клетки), запускаемый, в свою очередь, митоптозом — самоликвидацией митохондрий. Эволюционным механизмом такого суицида может быть родственный отбор (когда организмы стареют и затем гибнут для пользы родственников) либо групповой (гибель для пользы организмов,

не связанных родственными узлами). Теоретически, старение может обуславливать стабилизацию популяции при перенаселении, ускорение смены поколений и, следовательно, лучшую адаптацию к меняющимся условиям среды. Аргументы в пользу данной теории — это существование нескольких быстро стареющих видов (тихоокеанский лосось, бамбук) и наличие программы апоптоза у одноклеточных (дрожжей).

Вывод о том, что старение является результатом работы определенной программы, А. И. Потапенко и А. П. Акифьев [6] делают, основываясь на отличии статистического распределения продолжительности жизни от симметричного нормального распределения. Как говорит нам статистика, симметричная «колоколообразная» кривая распределения обусловлена действием бесконечного числа случайных разнонаправленных причин, «уравновешивающих» вероятности возникновения минимальных и максимальных значений признака. Однако кривая распределения продолжительности жизни имеет ярко выраженную правую асимметрию. На наш взгляд, отличие распределения продолжительности жизни от нормального свидетельствует не столько о программе старения, сколько о «буферной емкости» защитных механизмов, отсрочивающих и компенсирующих накопление случайных ошибок и угнетение функциональных возможностей организма. Следует говорить не о возрасте запуска генетической программы старения, а о предшествующей росту смертности латентной фазе старения, которое уже идет, но еще слабо проявляется. Именно этот переломный этап жизни должен привлекать пристальное внимание исследователей для разработки методов выявления и профилактики старения.

Согласно Л. А. и Н. С. Гавриловым [28], сформировавшаяся в естественных условиях и закрепившаяся в эволюции программа старения, в случае своего существования, должна четко воспроизводиться и в лабораторных условиях. Однако зачастую в условиях неволи животные способны прожить в несколько раз дольше, чем это свойственно их природным собратьям. Противоречит представлениям о программе самоуничтожения и тот факт, что в предельно старом возрасте уровень смертности даже ниже, чем в предшествующих возрастах. С другой стороны, не исключено, что активизация «программы старения» будет осуществляться лишь в присутствии триггера, например дистресса, и поэтому результат такой программы в идеальных лабораторных условиях не воспроизводим.

Геронтологи, в большинстве своем, не согласны с представлениями о запрограммированности

старения. Напротив, идентификация десятков мутаций, продлевающих жизнь и увеличивающих стрессоустойчивость модельных животных, привела к возникновению теории «программы долгожительства» [32, 41, 44, 52, 55]. Согласно этой теории, имеет место запрограммированный ответ на стресс-факторы, обеспечивающий выживаемость в критических условиях. В отличие от вариантов, рассматриваемых теориями накопления мутаций и отработанной сомы, в основе которых лежит постоянное давление неблагоприятных условий среды (хищников, болезней), программа долгожительства могла возникнуть в эволюции для переживания кратковременных экстремальных внешних воздействий (перегрев, переохлаждение, недостаток пищи). Дело в том, что выживаемость потомства в условиях таких кратковременных неблагоприятных изменений среды будет минимальна; более оправдано перераспределить ресурсы на переживание, чтобы после приступить к размножению. В условиях стресса «программа долгожительства» позволяет организму превысить нормальную продолжительность его жизни путем вступления в «режим поддержания». Данный режим связан с такими изменениями, как экономия ресурсов за счет подавления биосинтеза структурных белков и выключения генов «домашнего хозяйства», приостановка роста и размножения клеток. Кроме того, откладывается вступление организма в цикл размножения и повышается стрессоустойчивость (активируются антиоксидантные системы, индуцируются белки теплового шока, ферменты репарации ДНК, автофагии). Меры экономии и повышения устойчивости к внешним стрессам помогают лучше справляться со спонтанными повреждениями, что замедляет старение организма в целом. Искусственно вызванные мутации ряда генов долгожительства влияют на реализацию этой программы таким образом, что особи переходят в режим поддержания уже независимо от внешних условий.

3. Старение в каждой эволюционной группе живых существ имеет собственные механизмы, обусловленные планом строения группы.

Согласно А. Г. Бойко [2], старение неоднократно и независимо возникало в эволюции. Основываясь на данных литературы, он выделяет четыре эволюционных «эшелона старения» многоклеточных животных.

1. Переход от «потенциально бессмертных» модульных организмов (например, губок, полипов, мшанок, внутриворончатых и асцидий) к смертным унитарным (например, поли- и оли-

гохетам, хордовым и членистоногим). Отличие модульных организмов от унитарных состоит в том, что первые скомпонованы из повторяющихся и взаимозаменяемых сходных модулей, которым присуща иерархичность организации — есть подчиненные модули-доноры и доминирующие модули-акцепторы. Согласно А. В. Макрушину [4], старческая инволюция возникла у первых унитарных многоклеточных как результат сохранившихся донорно-акцепторных взаимодействий, но уже не между размножающимися и вегетативными модулями колонии, а внутри единого организма. У модульных предков в процессе бесполого размножения происходит отток питательных веществ от модулей-доноров к модулям-акцепторам, что сопровождается старческой инволюцией доноров.

II. Полная потеря стволовых клеток у взрослых стадий жизненного цикла коловраток, насекомых и нематод привела к исчезновению регенерационных способностей и появлению ускоренного старения в данных группах живых существ.

III. Механизмы, обеспечивающие ограничение роста тела у наземных позвоночных, послужили еще одним механизмом их старения.

IV. В основе старения млекопитающих — постмитотичность их мозга как результат преобразования на ранних стадиях онтогенеза радиальной нейроглии в астроциты. А. Г. Бойко [2] рассматривает старение млекопитающих как генетическую болезнь, преодоление которой возможно путем восстановления радиальной глии. В качестве аргумента он приводит пример сохранения радиальной глии и обновления мозга у птиц, которые стареют медленнее, чем многие млекопитающие. Однако идея о ключевой роли постмитотичного мозга в старении млекопитающих вступает в конфликт с фактом существования видов-долгожителей среди китообразных, рукокрылых, грызунов (практически не стареющего голого слепыша) и не объясняет значительные различия в скорости старения рыб, сохраняющих радиальную глию. Кстати говоря, к рыбам относится наиболее быстро стареющее позвоночное — нотобранх (живет три месяца). Наконец, специалисты по стволовым клеткам ставят под сомнение саму мысль об отсутствии регенеративных возможностей мозга млекопитающих.

4. *Существуют общие для всех живых существ («публичные») и видоспецифичные («приватные») механизмы старения.* Данная точка зрения приобретает все больше сторонников. Общим механизмом, косвенно влияющим на старение, является антагонизм между ростом и ре-

продукцией, с одной стороны, и стрессоустойчивостью — с другой. Как следствие, мутации генов, продукты которых контролируют рост клетки (гормон *IGF-1*, киназы *PI3K* и *TOR*), продлевают жизнь эволюционно далеких друг от друга групп животных (от нематод до млекопитающих). С другой стороны, «приватным» является старение за счет накопления экстрахромосомной рибосомальной кольцевой ДНК у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и экстрахромосомной митохондриальной кольцевой ДНК у нитчатого гриба *Podospora anserina* [47].

Общая теория эволюции форм старения

На наш взгляд, имеющихся идей и фактов в современной геронтологии вполне достаточно для того, чтобы попытаться выстроить непротиворечивую эволюционную теорию старения. Первое, что следует взять за основу, — это многоуровневость и комплексность явления старения, затем — эшелонированность этапов его появления в эволюции. Складывается впечатление, что с появлением каждого нового уровня усложнения жизни появляется соответствующий ему тип старения. Таким образом, при моделировании процесса эволюции старения следует вспомнить о самоподобной (фрактальной) природе явления жизни в целом. Несмотря на то, что о фракталоподобной природе явления жизни написано немало, фрактальная природа старения (явления, порожденного жизнью и ограничивающего ее) никем прежде не выдвигалась.

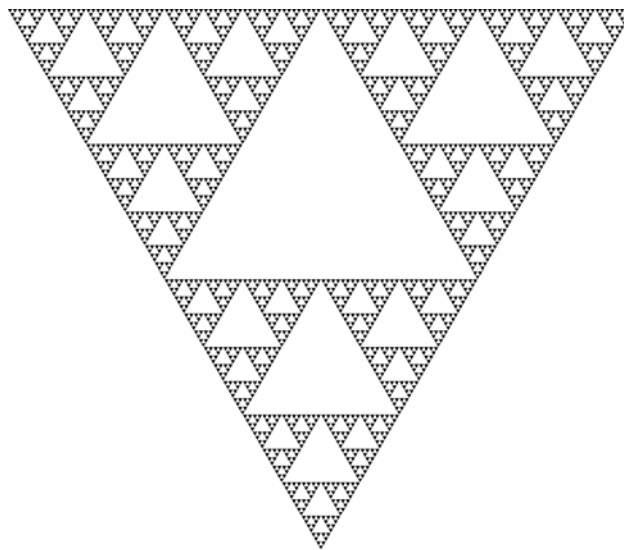
Фрактал — понятие математическое. Его впервые ввел в науку Бенуа Мандельброт [45] для обозначения нерегулярных самоподобных множеств. Фрактал часто изображают в виде бесконечно самоподобной геометрической фигуры, каждый фрагмент которой повторяется при уменьшении масштаба (*рисунок*). Фрактальная геометрия — один из разделов теории хаоса. Следует сразу оговориться, что настоящих фракталов в природе нет, — бесконечно подобные уровни старения невозможны («атомы не стареют»), но фрактальный принцип может помочь при моделировании процесса старения, что будет видно из последующего изложения.

Вполне вероятно, что старение имеет ряд фрактальных свойств. Одна из характерных черт фрактала — самоподобие (части и целое подобны друг другу). Старение самоподобно проявляется на всех уровнях организации жизни — макромолекул, клеток, тканей, организмов. Имеет место молекулярное старение, которое обуславливает старение и

убыль клеток, что, в свою очередь, лежит в основе возрастных изменений в тканях, определяя системное старение организма. По подобию, с некоторым допущением можно говорить о старении видов и экосистем. Проф. А. П. Акифьев подметил совпадение (в безразмерных величинах) кривых выживаемости дрозофил, мышей и человека [1], что может говорить об эволюционном самоподобии старения у разных групп живых существ. Действительно, межвидовое сравнение генов, меняющих свою экспрессию у долгоживущих инсулиновых мутантов нематод, дрозофил и мышей, показало: несмотря на то, что конкретные «эффекторные» гены долгожительств не гомологичны (видоспецифичны), их функциональные классы (гены детоксификации и репарации, белки теплового шока) подобны в эволюции [47]. Фрактальное подобие лежит в основе выявленного акад. В. П. Скулачёвым сходства запрограммированной гибели клетки дрожжей и особи тихоокеанского лосося. Очевидно подобие частичных прогерий и старения: прогерии напоминают ускоренное старение, но комплекс симптомов, их выраженность и последовательность возникновения могут не совпадать с естественным старением.

Исходя из принципа самоподобия, фрактальность процесса старения может иметь такие «практические» следствия, как иерархическую соподчиненность его уровней и то, что в основе сложных процессов старения могут лежать простые правила. И то, и другое может помочь при математическом моделировании старения в будущем. Еще одно следствие самоподобия: если мы сумеем математически смоделировать старение для одного уровня, данную модель можно будет экстраполировать для прогнозирования старения на всех остальных уровнях организации жизни.

Вторая характеристика фрактала — сочетание стохастических и регулярных черт. Фрактальный принцип старения со всей очевидностью проявляется в сочетании случайных и закономерных причин. Не вызывает сомнения, что имеют место индивидуальные, межвидовые и межфилетические различия скоростей старения, что характеризует его стохастическую сторону. В то же время, многие старческие изменения, характерные для конкретного вида живых существ, воспроизводятся в определенной последовательности от особи к особи, то есть являются регулярными. Еще один пример, соответствующий молекулярному уровню: окислительные повреждения макромолекул стохастичны, но их сегрегация между двумя делящими-



Пример геометрического фрактала
(«треугольник Серпинского»)

ся дочерними клетками и компенсаторный стресс-ответ — активный запрограммированный процесс, как и запрограммированная гибель клетки при постмитотическом старении.

Таким образом, старение представляет собой возрастзависимый фрактальный рост количества отклонений от гомеостаза на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях. Перечисленные уровни старения самоподобны, имеют случайные и закономерные составляющие. Кроме того, самоподобные уровни, в силу дробной размерности фрактала, взаимопроникают друг в друга и являются взаимообусловленными. Например, спонтанные окислительные повреждения наиболее чувствительных (GC-богатых) промоторных областей ряда генов (молекулярный и субклеточный уровень) приводят к снижению экспрессии этих генов, что на клеточном и системном (нейроэндокринном) уровнях вызывает запуск положительных и отрицательных обратных связей, вновь изменяющих экспрессию генов. Другой пример взаимообусловленности: окислительные повреждения митохондриальной ДНК (молекулярный и субклеточный уровни) нарушают энергетику клетки (клеточно-тканевый и системный уровни), что способствует еще большему нарушению функции самих митохондрий (субклеточный уровень). Накопление окисленных белков, поврежденных органелл, эндотоксинов ингибирует системы протеолиза, автофагии и детоксикации, что способствует еще большему накоплению «мусора». Тканеспецифическая возрастзависимая дисрегуляция генов апоптоза увеличивает чув-

ствительность к сигналам гибели у одних клеток, но снижает у других: оба варианта нарушения гомеостаза способствуют возникновению возрастзависимых патологий (дегенеративных изменений в постмитотических тканях, онкогенеза и аутоиммунных заболеваний). Наконец, репликативное, стресс-индуцированное и постмитотическое старение клеток нарушает работу нейроэндокринной и иммунной систем, что способствует еще большему накоплению количества стареющих клеток в разных тканях.

Введение представления о фрактальности старения (наличие самоподобных уровней) нам представляется важным, поскольку в современной геронтологии нередко можно услышать мнение об исключительной роли какого-либо одного уровня старения в отрыве от другого — например, нередко противопоставление системного (нейроэндокринного) и молекулярного (например, свободнорадикального) уровней. При этом целостная картина старения ускользает от взгляда исследователя.

Как мы видим, выявление самоподобных фрактальных уровней старения у сложноорганизованных многоклеточных организмов не вызывает труда, но свидетельствуют ли это о постепенном наложении уровней старения в эволюции?

В геронтологии распространено мнение, согласно которому первые организмы, возникшие на Земле, не старели, то есть старение возникло на определенном этапе эволюции жизни. На каком этапе это произошло — мнения исследователей расходятся. Однако если основываться на фрактальном принципе, становится очевидным, что старение имело место уже у первых организмов. Молекулярный уровень старения мог появиться еще на доклеточной стадии существования преджизни (прогеноты). Разрывы цепей, образование апуриновых/апиримидиновых сайтов ДНК и дезаминирование нуклеиновых кислот, денатурация ферментов, образование перекрестных сшивок имели место уже на заре жизни. Для противостояния молекулярному старению, по-видимому, уже на этом эволюционном этапе появились молекулярные шапероны и репаративные белки. Таким образом, наравне с механизмами старения возникли противодействующие им системы антистарения. Непосредственно подтвердить это невозможно. Однако уже у одноклеточных с самым простым геномом — архебактерий — мы можем наблюдать наличие защитных белков, противостоящих износу: шаперонов [26, 66], супероксиддисмутаза

[37, 60], каталаз-пероксидаз [40] и ферментов репарации ДНК [12].

Тем не менее, большинство исследователей придерживается точки зрения, согласно которой старение появилось при переходе от прокариотов к эукариотам, от симметричного деления родительской клетки, свойственного, например, кишечной палочке, к асимметричному делению, наблюдаемому, скажем, у клеток пекарских дрожжей [54]. Под симметричным делением клетки здесь понимается деление на две равноценные клетки, при асимметричном делении четко выделяются материнская и дочерняя клетки. Несмотря на то, что старение при голодании бактериальных культур выявлено давно [63], индивидуальное старение до недавнего времени было отмечено лишь у эукариотов. Почему, как считалось, бактерии не должны стареть? При образовании двух идентичных организмов накопленные клеткой за жизнь поврежденные структуры, как предполагают, «растворяются» среди вновь синтезируемых компонентов [58]. Однако очевидно, что данный вариант стратегии «омоложения» популяции требует наличия чрезвычайно мощной системы репарации и обновления структур, в противном случае из поколения в поколение повреждения будут накапливаться и популяция погибнет. Однако репарационные и детоксикационные механизмы защиты не совершенны. Кроме того, такое «омоложение» чревато огромными энергетическими и пластическими затратами в ущерб более важному процессу — размножению.

Очевидно, что организмы должны были выработать более эффективный способ «очистки» от повреждений, предшествующий репродукции и ограждающий молодое поколение от преждевременного старения. Том Кирквуд предположил, что при бинарном делении клетки может иметь место сегрегация (распределение) повреждений, приводящая к селективному преимуществу одних потомков над другими [39]. Совсем недавно данное явление было открыто у бактерий, как у асимметрично делящихся (*Caulobacter crescentus*) [8], так и у делящихся «симметрично» (*Escherichia coli*) [20, 53, 64]. Что собой представляет старение бактериальной клетки? Каждая делящаяся клетка имеет «старый» полюс и «новый», синтезированный заново [61]. Почти все «старые» структуры делящейся материнской клетки отходят к одному из потомков, тогда как дочерняя клетка синтезирует новые структуры, что «обнуляет» ее биологические часы [9, 10]. Наблюдение в микроскоп показало, что клетка кишечной палочки, наследующая

«старые» структуры (прежде всего, «окисленные» белки), через несколько циклов деления теряет нормальные темпы роста и размножения, увеличивается вероятность гибели потомков такой клетки. Данную клетку можно рассматривать как стареющую материнскую клетку, дающую молодое потомство. Возникает репродуктивная асимметрия, приводящая к появлению стареющего индивидуума и «омолаживающейся» за его счет дочерней клетки. Как следствие, популяция кишечной палочки состоит из двух дискретных субпопуляций: «репродуктивной», несущую мало повреждений, и насыщенной повреждениями, не способной образовывать культуру [22; Desnues et al., 2003; Stewart et al., 2005].

Назовем данный вид старения клетки сегрегационным (от латинского слова, означающего «разделение»). Каков его механизм? Во-первых, асимметричное распределение молекул между клетками, по-видимому, осуществляет цитоскелет, недавно обнаруженный и у бактерий. Второй механизм — поврежденные структуры агрегируют в один кластер, который передается лишь одному из потомков [59].

Таким образом, неравномерное распределение поврежденных структур (омоложение путем репродукции) с точки зрения эволюции оказалось более выгодным, чем колоссальные затраты на репарацию, гарантирующие неограниченное функционирование. Сегрегационное старение, как не парадоксально, явилось способом «омоложения» популяции одноклеточных ценой старения некоторых индивидуумов.

Не удивительно, что столь эффективный механизм был выявлен и у эукариотов [59]. Материнские клетки делящихся дрожжей *Schizosaccharomyces pombe*, несмотря на морфологическую симметричность деления, сегрегируют поврежденные (карбонилированные) белки и подвергаются старению, увеличиваясь в размерах через несколько циклов деления [13, 51].

Накопленные клеткой почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* карбонилированные белки не наследуются дочерней клеткой при цитокинезе. В дочерние клетки не переходят также экстрахромосомные рибосомальные кольцевые ДНК, являющиеся одной из причин репликативного старения дрожжей [11]. Материнские клетки, отпочковавшие за свою жизнь более 10 дочерних клеток, несут примерно в 4 раза больше карбонилированных белков, чем их дочерние клетки. Основная часть карбонилированных белков «складируется»

в цитоплазме клетки, а небольшое их количество располагается в митохондриях. Асимметричное распределение поврежденных структур зависит от активности гена деацетилазы *sir2* [11]. В удержании оксидативно поврежденных белков у дрожжей также принимает участие белок теплового шока *Hsp104p* (фактор агрегации белков) совместно с активным цитоскелетом [24].

Материнская клетка не только удерживает повреждения, но и отдает дочерней часть своей защиты. В дочерней клетке почкующихся дрожжей происходит резкое снижение уровня активных форм кислорода (АФК) непосредственно по завершению цитокинеза. Данный факт является результатом *Sir2*- и актинзависимой сегрегации цитозольной каталазы *Ctt1p* в дочернюю клетку [23]. Таким образом, *Sir2* активно «омолаживает» потомство как путем предотвращения наследования дочерними клетками окисленных макромолекул стареющей клетки-предшественницы, так и путем снижения уровня АФК в самой дочерней клетке.

Сегрегационное старение играет еще одну важную роль в выживании популяции одноклеточных. Образование белковых агрегатов в стареющих клетках дрожжей приводит к активации *Ras2*- и АФК-зависимого апоптоза, альтруистической гибели. Таким образом, клетка, подвергшаяся сегрегационному старению, самоликвидируется, а останки ее могут утилизироваться соседними клетками колонии. Экспериментально доказано, что искусственное удаление «старой» гибнущей зоны колонии дрожжей снижает темпы роста «молодой» периферии [30, 67]. Было бы неверно утверждать, что апоптоз возник в эволюции лишь как завершающий этап сегрегационного старения, поскольку у тех же дрожжей в апоптозе важную роль также играют внешние индуцирующие факторы — ультрафиолет, осмотический шок, феромоны, этанол, вирусы. Роль апоптоза в регуляции численности и качественного состава популяции одноклеточных более универсальна и заключается в удалении избыточных (при ограниченных пищевых ресурсах) или поврежденных клеток. Это пример другого вида клеточного старения — кондиционного, когда в неблагоприятных условиях часть популяции одноклеточных «жертвует» собой ради выживания остальных. Очевидное отличие сегрегационного и кондиционного типов старения заключается в том, что в первом случае поврежденные структуры наследуются от клеток-предшественниц, а во втором возникают в большом количестве *de novo*.

Многоклеточным эукариотам сегрегационное старение также не чуждо. Поврежденные (карбонилированные) белки асимметрично распределяются при делении бластоцист млекопитающих [33]. У высших эукариот скопления неправильно упакованных или поврежденных белков активно транспортируются (динеинзависимым образом) в агросомы вблизи центра организации микротрубочек (вокруг одной из центриолей). Благодаря центросоме агрегированные белки при митозе асимметрично распределяются в одну из дочерних клеток, тогда как в другой клетке поврежденные молекулы не передаются. Как у дрозофилы, так и у человека наследование белковых агрегатов при митозе происходит со строгой полярностью. Что касается стволовой клетки, процесс оборачивается вспять: агрегаты отсутствуют в долгоживущих стволовых клетках крипт кишечника, но имеются в короткоживущих и более дифференцированных дочерних клетках [59]. Возможно, что сегрегационный механизм увеличивает жизнеспособность органов многоклеточных животных путем «складирования» повреждений в отдельных клетках, нацеленных к апоптозу. Кроме того, сегрегация приводит к «омоложению» стволовых клеток.

Однако сегрегационный контроль у эукариотов не идеален. У почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* дочерняя клетка, произошедшая от «молодой» материнской клетки, имеет большую репродуктивную продолжительность жизни, чем дочерняя клетка, возникшая из старой материнской [35]. Еще один пример выявлен при изучении инфузорий. Образовавшаяся в результате полового процесса (конъюгации) новая особь инфузории воспроизводится далее бесполом путем — делением. Однако даже в максимально благоприятных условиях культуры темп делений постепенно снижается: спустя 200 поколений — у *Paramecium tetraurelia*, 300 поколений — у *Paramecium biaurelia* и 350 — у *Paramecium primaurelia* [70]. В конечном итоге, клональные потомки перестают делиться и гибнут. Однако при половом процессе (конъюгации) двух потомков «часы старения» вновь обнуляются, и потомство получает возможность снова пройти несколько сот поколений [17].

Таким образом, в дополнение к сегрегационному клеточному старению, унаследованному еще от прокариотов и проявляющемуся лишь у небольшой части популяции, эукариоты приобрели новый тип старения — клональный. Очевидно, что оба типа «старения» находятся между собой в антагонизме:

сегрегация повреждений должна защищать основную часть вегетативно размножающейся популяции от старения ценой гибели небольшой части клеток. По какой-то причине у клонов эукариотических клеток через определенное количество поколений сегрегация перестает защищать популяцию от тотального постарения, в результате чего приходится прибегать к половому процессу. С чем связано клональное старение? Разумно предположить наличие в клетке репликативного таймера.

Согласно теломерной гипотезе А. М. Оловникова [5], таким «таймером» могут служить укорачивающиеся с каждым клеточным делением линейные концы эукариотических хромосом — теломеры. У прокариотов подобной проблемы нет, поскольку их хромосома имеет форму кольца. Однако, благодаря Э. Блекберн [31], мы знаем, что одноклеточные эукариоты, в том числе упоминавшиеся дрожжи и инфузории, имеют особый фермент — теломеразу, достраивающую концы хромосом после каждого деления. Поэтому теломерная гипотеза неприменима для объяснения клонального старения, появившегося еще у одноклеточных эукариотов. Она позволяет объяснить лишь частный случай клонального старения — репликативное старение у приматов (включая человека), которые, как известно, имеют короткие теломерные последовательности и инактивированную теломеразу в соматических клетках. У этих относительно долгоживущих животных, согласно распространенной точке зрения, репликативное старение является механизмом, возникшим для подавления опухолеобразования [16, 36].

Быть может, все дело в «возрастзависимом» нарушении самой сегрегации поврежденных макромолекул и их агрегатов? Если рассматривать пример почкующихся дрожжей, эффективность сегрегации окисленных белков и кольцевых рДНК не вызывает сомнений, то есть они остаются всегда в материнской клетке и не попадают в дочернюю.

Чем еще отличаются эукариоты, что может служить основной причиной «клонального» старения? Эукариотические клетки несут митохондрии. В процессе их функционирования возникают свободные радикалы, которые, перемещаясь из митохондрий в цитоплазму и ядро, повреждают клеточные структуры. Однако свободные радикалы еще в большей степени повреждают сами митохондрии, в том числе их кольцевые ДНК, которые лишены защиты гистоновых белков. Кроме того, митохондриальные системы репарации ДНК менее эффективны, чем ядерные. Таким образом, количество поврежденных митохондрий, не способных к вы-

полнению своих функций и относящихся к разряду токсичного клеточного «мусора», постепенно увеличивается с возрастом клетки. При делении клетки поврежденные митохондрии случайным образом распределяются между дочерней и материнской клеткой, минуя механизм сегрегации. В результате, потомки более старых материнских клеток будут получать все большее количество дефектных митохондрий и быстрее стареть.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы о причинах клонального старения эукариотов следует провести исследования его наличия или отсутствия у безмитохондриальных эукариотов, к которым относятся некоторые паразитирующие в бескислородных условиях кишечника жгутиконосцы и амёбы, а также микроспоридии — внутриклеточные паразиты рыб и членистоногих. У вегетативно размножающихся растений (рекордсменом является, пожалуй, крезатовый куст) имеют место неизвестные пока механизмы, позволяющие противостоять связанному с митохондриями клональному старению. Растения вообще более устойчивы к оксидативному стрессу, который у них вызывается не только в результате деятельности митохондрий, но и фотосинтезирующими структурами клетки — хлоропластами.

В определенном смысле, в новое поколение передается не вещество и не структуры, а онтогенетическая программа, «идея развития», что и создает предпосылки для потенциального бессмертия популяции, несмотря на наличие старения индивидуумов. Все «старое и косное», попросту, остается родителю. Поэтому поддержание целостности носителя самой «программы» — молекулы ДНК — имеет критическое значение. В мейозе все внимание должно быть уделено целостности ДНК, на которую работают мощные репарационные системы. Но стареют даже половые клетки, — в их хромосомах происходят абберации [68], поэтому эволюция предусмотрела дополнительные эшелоны защиты. Для борьбы с клональным старением задействовано два способа «омоложения» — мейотическое деление и селекция половых клеток и зигот. Мейоз помогает поддерживать иммортабельность половых клеток, способствуя репарации ДНК, элиминации или инверсии мутаций ДНК через рекомбинацию и мейотическую гаплоидизацию, удалению поврежденных РНК и белков и элиминации дефектных мейоцитов [34, 50].

Не менее важную роль играет селекция стабильных, жизнеспособных геномов на разных стадиях репродуктивного цикла [50]. Таким этапом

является селекция половых продуктов и, прежде всего, женских половых клеток, поскольку они являются тем звеном, которое передает митохондрии в следующее поколение. У самок многих видов животных более половины ооцитов погибает в яичниках по механизму апоптоза еще на зародышевой стадии развития организма или непосредственно после рождения [18, 56]. Существует два механизма, обуславливающих апоптоз ооцитов: геномная нестабильность, связанная с двухцепочечными разрывами, и митохондриальные нарушения — делеции митохондриальной ДНК и изменения ультраструктуры митохондрий, сопровождаемые высвобождением цитохрома С. Таким образом, целостность митохондрий, наравне со стабильностью генома (целостностью ДНК), играет определяющую роль в апоптозе ооцитов [29, 57]. Подтверждает определяющую роль митохондрий в селекции ооцитов тот факт, что инъекция небольшого количества митохондрий в ооцит мышцы предотвращает его апоптоз [56]. Возникшие в результате слияния мужской и женской половых клеток зиготы также проходят через этап селекции, — дисфункция митохондрий зигот ведет к их апоптозу [42, 43, 65].

Является ли клональное старение причиной или следствием появления полового размножения? Если верно предположение, что клональное старение явилось прямым итогом появления митохондрий, то половой процесс мог возникнуть как эффективное средство противостояния старению клона клеток эукариотов.

Некоторые авторы [19] полагают, что половые клетки ранних многоклеточных наследовали иммортабельность от одноклеточного предка, тогда как соматические клетки приобрели «смертность» в качестве новой функции. По крайней мере, представляется вероятным, что с появлением специализированных клеток, ответственных за первостепенную функцию — размножение, необходимость в бесконечном делении всех клеток отпала. Аналогично, у многих видов животных, обитающих в темноте пещер, пропадает окраска и зрение. В результате, такое важное эволюционное приобретение, как дифференциация клеток, послужило основой возникновения еще одной формы старения организма.

Развитие данной тенденции в эволюции привело к возникновению у многоклеточных живых существ в ряде тканей высокодифференцированных неделящихся клеток и новой формы старения — постмитотической. Постмитотическое старение у многоклеточных растений — это активный дегене-

ративный процесс, который наблюдается в листьях и тычинках. Прекратившие деление клетки подвергаются запрограммированной гибели, регулируемой эндогенными факторами и внешнесредовыми причинами [27]. У млекопитающих постмитотическое старение и гибель клеток наблюдается в нервной, мышечной системе и в ретине.

Вместе со сложными многоклеточными организмами возникли мощные системы интеграции — нервная, эндокринная и иммунная, а одновременно с ними — системный уровень старения. Старение представляет собой результат взаимодействия функциональных систем организма и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией. Предполагаемая точка интеграции этих регуляторных влияний среды — нейросекреторная система, у млекопитающих — прежде всего гипоталамо-гипофизарная ее составляющая. Согласно эволюционной теории В. М. Дильмана [3], старение рассматривается как следствие возрастзависимого повышения порога чувствительности центральной нервной системы к регуляторным гомеостатическим сигналам.

Таким образом, одновременно с эволюционным усложнением форм жизни самоподобным образом

возникали все новые формы старения и противостоящие им системы антистарения (*таблица*). Вслед за молекулярным старением, возникшим вместе с самой жизнью, у первых клеток появилось сегрегационное старение, поскольку репарационные и детоксикационные механизмы несовершенны и более выгодно оставить поврежденные молекулы лишь одной из клеток, возникающих в результате деления. У асимметрично делящихся видов бактерий и одноклеточных эукариотов сегрегационное старение приобретает все более сложную форму. У многоклеточных сегрегация служит одним из способов «омоложения» стволовых клеток. Таким образом, сегрегационное старение явилось эволюционно адаптивным приобретением. Наравне с данным типом старения, у одноклеточных возник кондиционный фенотоз (апоптоз), защищающий популяцию от не справляющихся с повреждением или «избыточных» индивидуумов. Вместе с приобретением митохондрий одноклеточные эукариоты получили клональное старение (как результат отсутствия сегрегации поврежденных митохондрий). В качестве механизма, нацеленного на противодействие клональному старению, возник половой процесс. В то же время, появление полового процесса вы-

Эволюционные этапы старения и стресс-устойчивости

Эволюционный этап	Тип старения	Тип «антистарения»
Появление преджизни (прогеноты)	<i>Молекулярный:</i> нарушение структуры и функции отдельных макромолекул из-за химического или физического повреждения	Репарация или утилизация поврежденных макромолекул (белки теплового шока, протеазы, каталаза, супероксиддисмутаза и ферменты репарации ДНК)
Появление первой клетки	<i>Сегрегационный:</i> старение небольшой части популяции клеток за счет асимметричного перераспределения «старых» макромолекул между материнской и дочерней клетками <i>Кондиционный:</i> элиминация плохо справляющихся с индуцированными повреждениями клеток при неблагоприятных для популяции внешних условиях	То же + апоптоз
Появление митохондрий	<i>Клональный:</i> постепенное снижение жизнеспособности популяции клеток (клона), образовавшихся за счет бесполого размножения клетки-предшественника, возникшей в результате полового процесса. У многоклеточных клональное старение имеет разновидности: <i>репликативное</i> (пролиферирующие не стволовые клетки) и <i>стресс-индуцированное</i> (стволовые клетки)	То же + антиоксидантные системы, автофагия, мейоз, селекция ооцитов
Появление многоклеточности, дифференциации клеток	<i>Постмитотический:</i> возрастзависимое снижение функциональных возможностей, которое свойственно неделящимся клеткам, то есть не способным к сегрегации или «разбавлению» повреждений	То же + регенерация из стволовых клеток
Появление механизмов системной интеграции функций — нервной, эндокринной и иммунной систем	<i>Системный:</i> истощение механизмов нервной, гуморальной и иммунной интеграции функций многоклеточного организма	То же + компенсаторные механизмы обратной связи, обеспечивающие функциональную гомеодинамику

вело старение на новый виток, так как разделение герминативной и соматической линий обусловило процесс «омоложения» половых клеток за счет и в ущерб соматическим. Соматические клетки, обеспечив передачу герминативной линии потомству, переходят в разряд отработанных, накапливая эпигенетические нарушения и поврежденные макромолекулы и, в итоге, отмирая. Возможно также, что появление истинной многоклеточности привело к необходимости выработки противоопухолевых механизмов, противостоящих бесконтрольному размножению клеток, что дало теломерозависимую разновидность клонального старения. Кроме того, как результат соматической дифференциации у многоклеточных появились слабо пролиферирующие и постмитотические клетки, и ряд тканей полностью утратил способность к омоложению за счет разбавления «старых» макромолекул «новыми» или их сегрегации. С появлением нейроэндокринной интеграции функций добавился системный уровень старения — рассогласование межклеточных взаимодействий, возможно провоцируемое герминативной тканью.

Литература

1. Акифьев А. П., Потапенко А. И., Рудаковская Е. Г. Ионизирующие излучения и 5-бром-2'-дезоксигуанидин как инструменты анализа фундаментального механизма старения животных // Радиц. биол. и радиоэкол. 1997. Т. 37. № 4. С. 613–620.
2. Бойко А. Г. На пути к бессмертию. Этюды к четырем эволюционным эшелонам старения. М.: Белые альвы, 2007.
3. Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина, 1968.
4. Макрушин А. В. Первичный механизм старения: гипотеза // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. Р. 25–27.
5. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
6. Потапенко А. И., Акифьев А. П. На пути поиска программы и инициального субстрата старения // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. Р. 103–107.
7. Скулачев В. П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы. Биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. 1997. Т. 62. Вып. 11. С. 1394–1399.
8. Ackermann M., Stearns S. C., Jenal U. Senescence in a bacterium with asymmetric division // Science. 2003. Vol. 300. P. 1920.
9. Ackermann M., Chao L., Bergstrom C. T., Doebeli M. On the evolutionary origin of aging // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 235–244.
10. Ackermann M., Schauerte A., Stearns S. C., Jenal U. Experimental evolution of aging in a bacterium // BMC Evolutionary Biol. 2007. Vol. 7. № 126. P. 1–10.
11. Aguilaniu H., Gustafsson L., Rigoulet M., Nystrom T. Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis // Science. 2003. Vol. 299. P. 1751–1753.
12. Aravind L., Walker D. R., Koonin E. V. Conserved domains in DNA repair proteins and evolution of repair systems // Nucleic Acids Res. 1999. Vol. 27. № 5. P. 1223–1242.
13. Barker M. G., Walmsley R. M. Replicative ageing in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* // Yeast. 1999. Vol. 15. № 14. P. 1511–1518.
14. Bonduriansky R., Brassil C. E. Senescence: rapid and costly ageing in wild male flies // Nature. 2002. Vol. 420. P. 377.
15. Bronikowski A. M., Albers S. C., Altmann J. et al. The aging baboon: comparative demography in a non-human primate // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 9591–9595.
16. Campisi J., D'adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells // Nature Rev. 2007. Vol. 8. P. 729–740.
17. Clark W. R. Sex and the origin of death. New York: Oxford Univ. Press, 1998.
18. De Felici M., Klingler F. G., Farini D. et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death // Reprod. Biomed. Online. 2005. Vol. 10. № 2. P. 182–191.
19. Denis H., Lacroix J. C. The dichotomy between germ line and somatic line, and the origin of cell mortality // Trends Genet. 1993. Vol. 9. № 1. P. 7–11.
20. Desnues B., Cuny C., Grgori G. et al. Differential oxidative damage and expression of stress defence regulons in culturable and non-culturable *Escherichia coli* cells // EMBO reports. 2003. Vol. 4. № 4. P. 400–404.
21. Dobzhansky T. Biology, molecular and organismic // Amer. Zoologist. 1964. Vol. 4. P. 443–452.
22. Dukan S., Nystrom T. Bacterial senescence: stasis results in increased and differential oxidation of cytoplasmic proteins leading to developmental induction of the heat shock regulon // Genes. Dev. 1998. Vol. 12. № 21. P. 3431–3441.
23. Erjavec N., Nystrom T. Sir2p-dependent protein segregation gives rise to a superior reactive oxygen species management in the progeny of *Saccharomyces cerevisiae* // PNAS. 2007. Vol. 104. № 26. P. 10877–10881.
24. Erjavec N., Larsson L., Grantham J., Nystrom T. Accelerated aging and failure to segregate damaged proteins in Sir2 mutants can be suppressed by overproducing the protein aggregation-remodeling factor Hsp104p // Genes Dev. 2007. Vol. 21. P. 2410–2421.
25. Fisher R. A. The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon Press, 1930.
26. Franzetti B., Schoehn G., Ebel C. et al. Characterization of a novel complex from halophilic archaeobacteria, which displays chaperone-like activities in vitro // J. biol. Chem. 2001. Vol. 276. № 32. P. 29906–29914.
27. Gan S. Mitotic and postmitotic senescence in plants // Science of aging knowledge environm. 2003. Vol. 38. P. 1–10.
28. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity // Sci. Wld J. 2002. Vol. 2. P. 339–356.
29. Giannelli F. Mitochondria and the quality of human gametes // Amer. J. hum. Genet. 2001. Vol. 68. P. 1535–1537.
30. Gurlay C. W., Du W., Ayscough K. R. Apoptosis in yeast — mechanisms and benefits to a unicellular organism // Molec. Microbiol. 2006. Vol. 62. № 6. P. 1515–1521.
31. Greider C. W., Blackburn E. H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // Cell. 1987. Vol. 51. № 6. P. 887–898.
32. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // Nature. 2000. Vol. 409. P. 255–262.
33. Hernebring M., Brolen G., Aguilaniu H. et al. Elimination of damaged proteins during differentiation of embryonic stem cells // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 7700–7705.
34. Holliday R. The biological significance of meiosis // Symp. Soc. Exp. Biol. 1984. Vol. 38. P. 381–394.
35. Kennedy B. K., Austriaco N. R., Guarente L. Daughter cells of *Saccharomyces cerevisiae* from old mothers display a reduced life span // J. Cell. Biol. 1994. Vol. 127. P. 1985–1993.
36. Keyes W. M., Wu Y., Vogel H. et al. p63 deficiency activates a program of cellular senescence and leads to accelerated aging // Genes and development. 2005. Vol. 19. P. 1986–1999.

37. Kirby T. W., Lancaster J. R., Fridovich I. Isolation and characterization of the iron-containing superoxide dismutase of *Methanobacterium bryantii* // Arch. Biochem. Biophys. 1981. Vol. 210. № 1. Vol. 140–148.
38. Kirkwood T. B. Evolution of aging // Nature. 1977. Vol. 270. P. 301–304.
39. Kirkwood T. B. L. Repair and its evolution: survival versus reproduction // In: Physiological ecology: an evolutionary approach to resource use. 1981. P. 165–189.
40. Lanyi J. K., Stevenson J. Effect of salts and organic solvents on the activity of *Halobacterium cutirubrum* catalase // J. Bact. 1969. Vol. 98. № 2. P. 611–616.
41. Lithgow G. J., White T. M., Melov S., Johnson T. E. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 7540–7544.
42. Liu L., Keefe D. L. Cytoplasm mediates both development and oxidation-induced apoptotic cell death in mouse zygotes // Biol. Reprod. 2000. Vol. 62. P. 1828–1834.
43. Liu L., Trimarchi J. R., Keefe D. L. Involvement of mitochondria in oxidative stress-induced cell death in mouse zygotes // Biol. Reprod. 2000. Vol. 62. P. 1745–1753.
44. Longo V. D., Mitteldorf J., Skulachev V. P. Programmed and altruistic aging // Nature Rev. 2005. Vol. 6. P. 866–872.
45. Mandelbrot B. B. Les objets fractals: forme, hasard et dimension. Paris: Flammarion, 1975.
46. McDonald D. B., Fitzpatrick J. W., Woolfenden G. E. Actuarial senescence and demographic heterogeneity in the Florida Scrub Jay // Ecology. 1996. Vol. 77. P. 2372–2381.
47. McElwee J. J., Schuster E., Blanc E. et al. Evolutionary conservation of regulated longevity assurance mechanisms // Genome Biol. 2007. Vol. 8. № 7. P. 1–16.
48. Medawar P. B. Old age and natural death. Modern Quarterly, 1946. Vol. 2. P. 30–49.
49. Medawar P. B. An unsolved problem of biology. London: H. C. Lewis & Co LTD, 1952.
50. Medvedev Z. A. On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanism. A review // Mech. Aging Dev. 1981. Vol. 17. № 4. P. 331–359.
51. Minois N., Frajnt M., Dolling M. et al. Symmetrically dividing cells of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* do age // Biogerontology. 2006. Vol. 7. P. 261–267.
52. Murakami S., Johnson T. E. A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 1996. Vol. 143. № 3. P. 1207–1218.
53. Nystrom T. Aging in bacteria // Curr. Opin. Microbiol. 2002. Vol. 5. № 6. P. 596–601.
54. Partridge L., Barton N. H. Optimality, mutation and the evolution of aging // Nature. 1993. Vol. 362. P. 305.
55. Partridge L., Gems D., Withers D. J. Sex and death: what is the connection? // Cell. 2005. Vol. 120. P. 461–472.
56. Perez G. I., Trbovich A. M., Gosden R. G., Tilly J. L. Reproductive biology: Mitochondria and the death of oocytes // Nature. 2000. Vol. 403. P. 500–501.
57. Perez G. I., Acton B. M., Jurisicova A. et al. Genetic variance modifies apoptosis susceptibility in mature oocytes via alterations in DNA repair capacity and mitochondrial ultrastructure // Cell Death Differ. 2007. Vol. 14. № 3. P. 524–533.
58. Rose M. R. Evolutionary Biology of Aging. New York: Oxford University Press, 1991.
59. Rujano M. A., Bosveld F., Salomons F. A. et al. Asymmetric inheritance of accumulated protein damage in higher eukaryotes // PLoS Biol. 2006. Vol. 4. № 12. P. 2325–2335.
60. Searcy K. B., Searcy D. G. Superoxide dismutase from the Archaeobacterium *Thermoplasma acidophilum* // Biochim. Biophys. Acta. 1981. Vol. 670. № 1. P. 39–46.
61. Shapiro L., McAdams H. H., Losick R. Generating and exploiting polarity in bacteria // Science. 2002. Vol. 298. № 56. P. 1942–1946.
62. Sparkman A. M., Arnold S. J., Bronikowski A. M. An empirical test of evolutionary theories for reproductive senescence and reproductive effort in the garter snake *Thamnophis elegans* // Proc. Biol. Sci. 2007. Vol. 274. № 1612. P. 943–950.
63. Steinhaus E. A., Birkeland J. M. Studies on the life and death of bacteria. I. The senescent phase in aging cultures and the probable mechanisms involved // J. Bact. 1939. Vol. 38. № 3. P. 249–261.
64. Stewart E. J., Madden R., Paul G., Taddei F. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division // PLoS Biol. 2005. Vol. 3. № 2. P. 295–300.
65. Takeda K., Tasai M., Iwamoto M. et al. Microinjection of cytoplasm or mitochondria derived from somatic cells affects parthenogenetic development of murine oocytes // Biol. reproduction. 2005. Vol. 72. P. 1397–1404.
66. Trent J. D., Nimmesgern E., Wall J. S. et al. A molecular chaperone from a thermophilic archaeobacterium is related to the eukaryotic protein t-complex polypeptide-1 // Nature. 1991. Vol. 354. P. 490–493.
67. Vachova L., Palkova Z. Caspases in yeast apoptosis-like death: facts and artefacts // FEMS Yeast Res. 2007. Vol. 7. P. 12–21.
68. Walter C. A., Walter R. B., McCarrey J. R. Germline genomes — a biological fountain of youth? // Sci. Aging Knowl. Environ. 2003. Vol. 2003. № 8. P. 4.
69. Weismann A. Essays upon heredity and kindred biological problems. Oxford: Clarendon Press, 1889. Vol. 1.
70. Wichterman R. The Biology of paramecium. New York: Plenum, 1986.
71. Williams G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // Evolution. 1957. Vol. 11. P. 398–411.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 9–20

A. A. Moskalev

EVOLUTION CONCEPTIONS ABOUT THE AGING NATURE

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

The work presents aging as the age-dependant fractal process consisting in increasing of quantity of homeostasis disturbances at molecular, subcellular, cell-tissue and system levels. The facts testifying to simultaneous evolutionary complication of aging and anti-aging forms are considered. The evolutionary stages of the beginnings of «molecular», «segregational», «conditional», «clonal», postmitotic and systemic aging types are displayed.

Key words: fractals, aging evolution

А. Г. Бойко, Ю. А. Лабас, А. В. Гордеева

ОЧЕРК ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИСТОРИИ ФЕНОМЕНА СТАРЕНИЯ METAZOA (К ВОПРОСУ СОЗДАНИЯ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ METAZOA)

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Украина, 65026 Одесса, ул. Дворянская, 2;
e-mail: boyko-l@rambler.ru

Эволюция феномена старения *Metazoa* шла от изначально потенциально бессмертных форм к формам, все более склонным к старению. Потенциальное бессмертие — анцестральное свойство, утрачиваемое в ходе эволюции, а старение и смерть от старения — не обязательный, но очень желательный атрибут существования *Metazoa* с половым размножением, предпосылка эволюционного прогресса, ибо в фазу становления вида оно облегчает процессы видообразования, ускоряя радиацию филогенетических групп; дает отдаленные эволюционные преимущества — ускорение эволюционного процесса и темпа замены одних видов на другие. Принцип эволюции феномена старения — замена внешних факторов смерти нестареющих *Metazoa* запрограммированными в геноме внутренними факторами смерти. Механизмы старения сводятся к ограничению репарационных и регенерационных возможностей взрослого фенотипа и/или путем истребления пула стволовых клеток или его части. Старение — целостный процесс, и он не сводится к одному из известных клеточных процессов, которые, в свою очередь, не могут быть изначальным триггером этого процесса, запрограммированного в геноме в неявном виде (как таковой программы старения нет): если на каком-то этапе онтогенеза генетически запрограммировано выведение механизма репарации из строя, то это и есть программирование феномена старения. Преимущественно, программируется полный или частичный постмитотичный дизайн организма, который, в свою очередь, является фактором, обеспечивающим «вредоносность» клеточных механизмов, возрастзависимо снижая физиологический потенциал организма, чем увеличивает вероятность смерти среди видов *Metazoa*. В целом, представленный материал указывает на то, что для разработки общей теории старения *Metazoa* не требуется существенного пополнения базы данных биологической науки, однако необходимо новое понимание известных фактов, которое и определит исходную познавательную позицию.

Ключевые слова: *Metazoa*, старение, эволюция, клеточные механизмы, общая теория старения *Metazoa*

Причина и появление первых механизмов старения *Metazoa*. Полагают, что первые на Земле *Metazoa* эволюционно возникли ранее 2,1 млрд лет [21] и, как уточнено, — в период 1,8–1,5 млрд лет тому назад [20]. Первичные *Metazoa* были однослойными шарообразными организмами, медленно

плавающими в толще воды, организацию которых рекапитулируют бластулообразные личинки современных *Metazoa* [18]. По А. В. Иванову [8], переход ряда *Cnidaria* к сидячей жизни дал начало примитивным одиночным полипам, от которых произошли свободно плавающие медузы и сохранившие сидячий образ жизни коралловые полипы. Прикрепленный образ жизни, затрудняющий расселение продуктов бесполого размножения, привел к развитию колониальности. Первичный способ передвижения с помощью жгутиков сохранился лишь у личинок *Metazoa*, которые рекапитулируют сперва организацию колонии протомонадид, а потом фагоцителлы, но в то же время они приобрели важное расселительное значение [11]. В целом, одни авторы предполагают, что первые *Metazoa* были сидячими, другие — что свободно подвижными, так как для заключения строгих выводов слишком мало палеонтологических данных, за исключением достаточно изученной предшествующей кембрийскому взрыву эдикарской фауны (Венд), представленной, преимущественно, модульными, сегментированными формами [39]. Поэтому Р. А. Дьюел [32, 33] полагает, что особь *Bilateria* — результат интеграции колонии *Cnidaria* в особь высшего порядка — целостный организм, что согласуется с наличием в докембрийской фауне большого числа колониальных форм: *Charniodiscus*, *Thaumaptilon* и т. д.

Видимо, в период эволюции, предшествующий процессу интеграции колоний в особь высшего порядка — унитарный организм, возникла эволюционная необходимость появления первичных механизмов старения. Даже современные модульные формы часто демонстрируют старение модулей. Старшие модули [30] стареют и умирают, но их старение и смерть сопровождает процесс роста и созревание младших. Старение одного модуля не

обязательно затрагивает физиологию любого другого. Такое асинхронное старение в пределах конкретного генома происходит из-за того, что модули модульных организмов проявляют определенную физиологическую независимость друг от друга [30, 43]. У ряда колониальных асцидий наблюдается массовая запрограммированная смерть зооидов, входящих в колонию, то есть смена пула зооидов колонии происходит циклично; цикл достигает высшей точки, когда все зооиды колонии умирают одновременно и заменяются новыми [49, 55].

По А. В. Макрушину [15, 17], первичный механизм старения возник на «колониально-сидячем» этапе эволюции *Metazoa*. Модульный организм — донорно-акцепторная система. У сидячих колониальных видов *Metazoa* разрушение важных органов — составная часть нормального онтогенеза и сопровождается итеропарное и семельпарное бесполое размножение [16]. Старый модуль может отмереть, отдавая ресурсы новому. Питательные вещества от одного модуля передаются другим, что детерминирует локальное старение «ненужного» модуля из-за потребности колонии менять форму из-за изменения окружения. Этот процесс сопровождается инволюция паренхимных клеток и, в конечном итоге, гибель модуля. У модульных видов особью, обладающей уникальным генотипом, является возникшая из зиготы колония. Поэтому смерть модулей не ускоряет эволюцию, так как не ведет особь к гибели, а омолаживает ее. Каждый модуль, прежде чем умереть из-за старости, образует несколько дочерних модулей. А. В. Макрушин [13], ссылаясь на ряд авторов [25, 41, 52–54, 56], делает вывод, что, благодаря замене старых модулей молодыми, особь как первых на Земле *Metazoa*, так и многих ныне существующих модульных видов была потенциально бессмертна.

Эволюционный этап перехода от модульной к унитарной организации *Metazoa*. Возникновение механизмов старения целостного организма. По А. В. Макрушину [13–17], сидячий образ жизни первых на Земле *Metazoa* ограничивал их возможности использования ресурсов среды. Поэтому отбор поддерживал возникновение свойств, допускающих активное перемещение, что сопровождалось ростом целостности особи. Деструктивные процессы, происходящие при старении унитарных видов, — производные старческой инволюции «ненужных» модулей модулярных видов. Они возникают, когда в связи с повышением целостности организма способность к бесполому размножению

утрачивается, онтогенез становится необратимым, а организмы — унитарными.

Далее А. В. Макрушин умозрительно утверждает, что эволюционно унитарный организм — это модуль колонии, утративший способность размножаться бесполо, у которого пролиферирующая соединительная ткань, замещающая клетки жизненно важных органов, является гомологом бластогенной зоны. При старении соединительная ткань воздействует на паренхимные ткани путем установления донорно-акцепторных связей. Донорами становятся паренхимные ткани, а соединительная ткань — акцептором. Но гипотеза о том, что унитарные *Vertebrata* — это эволюционный потомок неонатальной личинки асцидий, то есть самостийный модуль этих животных, почил в бозе. Установлено, что *Urochordata*, в том числе и *Ascidiae*, — всего лишь сестринская группа *Vertebrata* [58] и не может быть их предком. Колониальность *Urochordata*, видимо, вторична.

Более продуктивна идея о том, что унитарные животные — не что иное, как модульные животные, состоящие из строго генетически определяемого количества специализированных модулей, а также потерявших апикальную точку роста: сегментов, сомитов и т. д. Действительно, большинство из ныне существующих унитарных животных метамерны (*Annelida*, *Arthropoda*) или проходят стадию метамерности в ходе эмбриогенеза (*Vertebrata*). Поэтому не исключено, что дизайн *Bilateria* представляет собой колонию, специализированные модули которой интегрированы в особь высшего порядка — целостный организм. На наш взгляд, метамер, сомит, сегмент — специализированный модуль. Видимо, специализация и интеграция зооидов колонии в особь высшего порядка — целостный организм, напоминающий метамерных кольцецов и вторичноротых, — произошла в довендское время, ибо большинство *Metazoa* Венда были уже сегментированы. Тем не менее, «остаточная модульность» наблюдается у ряда современных форм *Polychaeta*, например *Pygospio elegans* наращивает сегменты до конца жизни, на фоне того, что у других полихет, например *Nereimyra punctata*, постоянное число сегментов. То же демонстрируют даже унитарные *Mammalia*, которые в начальных стадиях эмбриогенеза могут быть модульными организмами [10]. Яркий пример: однояйцовые близнецы — результат бесполого размножения бластулы. Фактически, это два модуля, но в эмбриогенезе они теряют свои модульные свойства.

Мы полагаем, что при эволюционном переходе от модульных к унитарным организмам вырождались модульные свойства у подвижных колониальных модульных форм. Под вырождением модульных свойств мы понимаем утрату на определенной фазе онтогенеза точки апикального роста со стабилизацией морфологического дизайна организма, в том числе и его геометрической формы. Наши взгляды* во многом совпадают с мнением Г. П. Коротковой [12] и Н. Н. Марфенина [19], а также с идеями гипотез первичной колониальности [32, 33] и происхождения *Vertebrata* и их сегментации [5].

Обсуждая эволюционное возникновение феномена старения унитарного организма, следует отметить, что возрастное замещение клеток паренхимы соединительной тканью у *Mammalia* имеет место. Но природа этого явления вызывается иным механизмом (смотри ниже), чем описанный в гипотезе А. В. Макрушина [14, 15], и не может быть аргументом в ее пользу. Тем не менее, и у низших унитарных форм *Bilateria* старение и возрастные изменения в тканях все же происходят, что логично объяснять донорно-акцепторными взаимодействиями между вырожденными модулями, которые наблюдаются у современных колониальных модульных видов. Но в ходе эволюции обратимость деструктивных процессов колониальных видов была утрачена, а значение их у унитарных видов изменилось: инволюция паренхимных клеток функционирующих модулей стала вызывать смерть от старости целостного организма.

Эволюционное возникновение специализированных программированных возрастзависимых механизмов самоуничтожения особи (ВМСО) у ряда филогенетических ветвей *Bilateria*. Видимо, в эволюции унитарных видов побеждали формы, способные быстрее эволюционировать. Единственный путь ускорения эволюции — ограничение продолжительности жизни (ПЖ) — фактор, определяющий скорость видообразования во время репродуктивной изоляции. Анализ эволюционного дизайна современных форм позволяет заключить, что переход к унитарной организации у ряда групп *Metazoa* детерминировал возникновение программированного старения: ныне доминируют те филогенетические ветви, в эволюционном дизайне которых имеется ВМСО (например, *Nematoda*,

Insecta, *Mammalia*), что, видимо, ускоряло темп эволюции. Среди *Metazoa* встречаются две основные схемы ВМСО. Их возникновение является проявлением общего эволюционного принципа — замены внешних факторов смерти нестареющих *Metazoa* внутренними факторами смерти: речь идет о том, что у примитивных форм, например у гидры, гибель пула стволовых клеток (СК) по той или иной внешней причине ведет к старению и смерти, тогда как у ряда высших форм гибель пула СК (или его части) возрастзависимо запрограммирована и ведет к гибели организма в целом.

Первая схема. По окончании эмбриогенеза взрослые особи теряют СК, а остальные клетки сомы или подавляющая их часть переходят в постмитотичное состояние. Постмитотичные клетки имеют ограниченные репаративные возможности и срок службы (впрочем, как и все другие специализированные клетки организма, возникающие из СК путем асимметричного митоза). Срок их службы и ограничивает ПЖ организма. Каким образом, в смысле молекулярных механизмов, была эволюционно решена эта проблема, судить трудно, но недавно установлен ряд причин возрастных нарушений в постмитотичных клетках [31]: во время митоза комплексы ядерных пор (КЯП) демонтируются и повторно собираются в новоформирующихся ядрах. Однако судьба КЯП в постмитотичных клетках иная: пул КЯП, в отличие от других ядерных структур, не пополняется в течение жизни клетки. Точнее, речь идет о том, что каркасные нуклеопорины, такие как комплекс Nup107/160, долговечны и сохраняются в ядерной мембране до конца жизни клетки. Установлено отсутствие экспрессии этого класса белков. Более того, обнаружено возрастное повреждение КЯП, что вызывает увеличение ядерной проходимости и утечки цитоплазматических белков в ядро. Показано, что в старых клетках пул нуклеопоринов окислительно поврежден, а ядерная «негерметичность» возрастает во время старения, что, в свою очередь, вызывает изменения профиля экспрессии генов в стареющих клетках. Другими словами, накопление повреждений в КЯП может быть решающим фактором клеточного старения.

Возможно, эволюционное появление такой постмитотичной схемы связано с решением другой важной проблемы: у ряда унитарных форм возник «конфликт» между размерами тела и жизнеспособностью их организма. Размеры тела относятся к фундаментальным характеристикам любого объекта. Для подвижных форм *Metazoa* этот параметр

* История идеи о том, что унитарное строение животных — результат специализации модулей колониальных предков, описана О. М. Ивановой-Казас [9].

важен, так как от размера животного зависят доступность пищи и ее необходимое количество для поддержания жизни, скорость передвижения, уровень метаболизма и другие показатели [23]. Даже стабилизация геометрической формы и количества вырожденных модулей (сегментов) вовсе не означает прекращения линейного роста размеров тела организма. Наиболее простое эволюционное решение, одновременно предотвращающее потенциальное бессмертие, рост тела и бесполое размножение, — элиминация СК из тела взрослых особей по окончании эмбриогенеза. Такой эволюционный дизайн среди разных фил *Metazoa* возникал неоднократно, например *Appendicularia*, *Nematoda*, *Rotifera* и *Insecta*. Обратная сторона медали — утрата регенерационных способностей и гибель при малейшем физическом повреждении и ускоренное старение.

Вторая схема реализована у *Mammalia*. Среди фил *Vertebrata* нестареющие виды встречаются у рыб, хвостатых амфибий, черепах и, возможно, у птиц. В то же время, не известен ни один нестареющий вид тероморф, ни в палеонтологической летописи, ни среди современных *Mammalia**. Старение с крайне сходной патофизиологией наблюдается у всех видов *Mammalia* [48]. Эти факты позволяют предполагать, что дополнительная и основная причина старения *Mammalia* возникла на заре их эволюции.

Эволюционно схема старения *Mammalia* возникла в результате «модернизации» одного элемента онтогенеза нервной системы *Vertebrata*: место генерации нейробластов во взрослом и эмбриональном фенотипе и место их конечной локализации разъединены. Во взрослом фенотипе нейробласты мигрируют из вентральной/субвентральной зон по клеткам радиальной глии (РГ), но если у всех *Vertebrata* такая картина сохраняется пожизненно, то у *Mammalia* РГ вскоре после рождения трансформируется в астроциты, и миграционные пути нейробластов исчезают. То есть старение *Mammalia* — это не что иное, как генетическая болезнь со смертельным исходом, причиной которой является приобретение в процессе эволюции тероморфной линии *Vertebrata* одного признака — трансформации клеток РГ в звездчатые астроциты в постнатальный период развития,

то есть исчезновение эмбриональных радиальных путей миграции нейронов из пролиферативных зон к местам их конечной локализации в мозгу взрослых особей, что является причиной постмитотичности мозга *Mammalia*. Исчезновение РГ индуцирует каскад системных процессов, которые являются ничем иным, как возрастзависимыми механизмами самоуничтожения: исчезновение клеток РГ забирает замену исчерпавших жизненный ресурс нейронов — жестко специализированных клеток с ограниченными репаративными возможностями и сроком службы, которые, не исключено, дряхлеют по ранее описанному сценарию [31]. По истечении определенного периода, в результате необратимых патологических изменений в нейронах (и особо — в гормонсинтезирующих) начинает неуклонно и неблагоприятно изменяться уровень гомеостаза, что наносит ущерб системам жизнеобеспечения организма *Mammalia*, посредством чего прерывается течение его жизни, а максимальная ПЖ определяется скоростью метаболизма в организме. Эти факты — основа астроцитной гипотезы старения *Mammalia* [1, 27], которая, в свою очередь, объясняет процессы, хорошо описанные в эволюционной теории старения В. М. Дильмана [4, 35, 36], как результат исчезновения клеток РГ у взрослых *Mammalia*. В. М. Дильман полагал, что если стабильность внутренней среды организма — обязательное условие его существования, то запрограммированное нарушение гомеостаза — условие его развития. То есть существует зависимый от возраста механизм постнатального ювенального развития организма, основанный на изменении чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам. Однако в репродуктивный период он вступает в патологическую фазу и его дальнейшее функционирование приводит к неблагоприятным изменениям гомеостаза. Снижается чувствительность гипоталамуса к тормозному влиянию факторов, сигнализирующих по принципу отрицательной обратной связи о состоянии трех основных гомеостатических систем — энергетической, репродуктивной и адаптационной; с возрастом происходят неблагоприятные изменения и развитие характерных возрастных заболеваний, а в целом все сводится к возрастному снижению способности гипоталамуса улавливать сигналы с периферии, что обусловлено снижением количества гормональных рецепторов на поверхности нейронов гипоталамуса (согласно же другим данным, изменяется с возрастом [22]). Как известно, В. В. Фролькис приложил титанические усилия для опровержения идей

* Есть сообщение Р. Баффенштейн [28] о пренебрежимом старении голого копальщика (*Heterocephalus glaber*), но никаких убедительных данных относительно пренебрежимого старения особей этого вида, за исключением парадоксальной долгоживучести, в этой работе не приводится.

В. М. Дильмана, но даже если ряд выводов эволюционной теории старения и оказались ложными, то этот факт не ставит под сомнение предложенную В. М. Дильманом [3, 34] онтогенетическую модель старения: а) выполнение программы развития организма требует запрограммированного нарушения гомеостаза; б) у *Mammalia* изменение порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам вызывает необходимое нарушение гомеостаза, что в ювенальном развитии играет ключевую роль; в) сохранение этого механизма после завершения развития вызывает трансформацию программы развития в механизм старения и сцепленных со старением главных болезней.

Если онтогенетическую модель старения более или менее правильно отражает процесс старения у *Mammalia*, то она будет существовать и совершенствоваться. Инкорпорация в онтогенетическую модель старения астроцитарной гипотезы старения [1, 27] у *Mammalia* не будет последним этапом ее совершенствования. Возможно, таким этапом станут результаты цитированных выше исследований, начатых группой Мартина Хецера [31] и уже обнаружившие ряд фундаментальных механизмов клеточного старения клеток постмитотических тканей, в том числе и нейронов. Более того, эти ранние схемы уже требуют уточнения: К. Финч [40] обнаружил, что с возрастом клетки глии, разрастаясь, «душат» нейроны, усиливая процесс старения. У *Mammalia* этот процесс индуцируется фактором Зуева [6, 7]. Инъектирование фактора Зуева молодым животным вызывает разрастание глии и ускоренное старение. Видимо, на каком-то возрастном уровне гомеостаза (возрастзависимого соотношения гормонов) включается продуцирование фактора Зуева и наступает период сенильности — конечный этап жизни.

Механизмы, эволюционно модулирующие видоспецифическую максимальную ПЖ *Mammalia*. Их вклад в процесс старения. Безусловно, объять необъятное невозможно: в постмитотических дизайнах возможно модулировать ряд параметров, что может изменять видоспецифичную ПЖ, чему посвящена наша следующая статья. Эта часть нашей работы описывает сосуществование в организме *Mammalia* феноменов старения и онкогенеза.

Семельпарное бесполое размножение* (по А. В. Макрушину [13, 17]) — эволюционный предшественник онкогенеза — начинается в моду-

лях колониальных форм под влиянием неблагоприятных факторов окружающей внешней среды, то есть эта генетическая программа включается в тот момент, когда эти модули перестают удерживать оптимальный уровень гомеостаза. Например, у асцидий перед сезонным ухудшением условий обитания образуются покоящиеся модули (покоящиеся почки, они же бластогенетические диапаузирующие ранние зародыши — аналог раковой опухоли *Vertebrata*), служащие для переживания неблагоприятного для жизни сезона. Но в теплые зимы у ряда асцидий эти зародыши, еще не окончившие своего формирования, подвергаются инволюции [29, 37]. Инволюция готовившегося к диапаузе бластогенетического зародыша — эволюционный предшественник регрессии опухоли. Общеизвестно, что незначительная доля онкозаболеваний заканчивается самопроизвольным выздоровлением, то есть регрессией опухоли. Следовательно, существуют механизмы и вещества, заставляющие организм аннулировать команду деления клеток в зонах бластогенеза низших *Metazoa* или избавляться от раковых опухолей *Vertebrata*. Видимо, стабильный, видоспецифически оптимальный уровень гомеостаза неблагоприятен для включения атавистических механизмов соматического эмбриогенеза. Поэтому среди *Metazoa* с неограниченным ростом можно найти много видов с пренебрежимым старением и с таким же пренебрежимым уровнем канцерогенеза, ибо у них в течение всей жизни происходит физиологическая регенерация составляющих их организм клеток всех типов, в том числе и гормонсинтезирующих.

А что собой представляет организм *Mammalia* с постмитотичным мозгом? По мере истощения жизненного ресурса нейроэндокринных клеток уровень гомеостаза постоянно изменяется (Дильмановский процесс), и видимо, в какой-то точке жизненного пути наступает «час X», когда изменения в гомеостазе начинают вызывать включение атавистических механизмов соматического эмбриогенеза в СК.

Видимо, в момент возникновения постмитотичного мозга первые *Mammalia* или их предшественники были мелкоразмерными короткоживущими формами. Но, начиная с раннего Юрского периода — Эоцена, в атмосфере удвоилась удельная доля кислорода с 10 до 23%. Как полагает П. Г. Фалковски [38], насыщение атмосферы кислородом дало *Mammalia* эволюционный толчок. С ростом концентрации O_2 появлялись крупные *Eutheria*. Судя по последним данным [47, 51], рас-

* Если быть более точным, то семельпарное бесполое размножение есть не что иное, как соматический эмбриогенез.

свет *Mammalia* начался в начале Юрского периода, или даже с Триасового периода, и сопровождался переходом значительной части форм в средний и большой размерный класс.

У теплокровных животных большая масса тела позволяет снизить метаболическую нагрузку на организм, что само собой должно увеличивать ПЖ. Видимо, сугубо метаболических «мер» по увеличению ПЖ оказалось недостаточно. Увеличение удельной доли O_2 , очевидно, еще более сократило маленькую ПЖ *Mammalia*. Увеличение ПЖ в эпоху «гигантомании» для *Mammalia* было насущной необходимостью — ведь за год или за два не вырастешь в размеры со слона и не выносишь гигантского детеныша. Но эволюция состоялась, и исключить из эволюционного дизайна *Mammalia* запрет на репарацию нервной ткани и, тем самым, отменить большинство феноменов, связанных с их старением, стало невозможно. Единственный путь увеличения ПЖ при таких обстоятельствах — возрастное истребление СК и их клонов во взрослом фенотипе.

Эволюционное решение оказалось неожиданным — усиление иммунной системы, вызывающее истребление значительной части СК в период постнатального онтогенеза. Следует признать, что именно эта иммунологическая новация действительно отладила систему жизнеобеспечения *Mammalia* в такой степени, что ряд видов, в частности человек и гренландский кит, не уступают по ПЖ некоторым из не проявляющих признаков старения видам иных таксонов. Хотя о пренебрежимом старении в данном случае не может быть даже и речи.

Представленная картина подтверждается результатами ряда работ: 1) СК есть во всех тканях взрослых *Mammalia*, но их очень мало и они плохо выполняют свои функции, — видимо, из-за того, что стареют [59]; 2) клеточное старение, возможно, предотвращает начало процессов канцерогенеза [57].

Отрицая «старение» СК, мы иначе интерпретируем этот факт возрастной «порчи» СК — например, у *Mammalia* существует возрастная супрессия стволовой функции. Согласно Дж. Кампизи [24], такая возрастзависимая «порча» СК осуществляется путем возрастного увеличения синтеза белка $p16^{INK4a}$. Этот вывод косвенно подтверждают эксперименты Э. Хебер-Катц на MRL мышцах, в ходе которых ампутировали или наносили травму разным органам, таким как сердце, пальцы, хвост и уши, и наблюдали за их регенерацией. MRL мыши

имеют поврежденную иммунную систему (отсутствии T -клеток) и неограниченные регенерационные способности, хотя и живут меньше дикого типа [50]. Э. Хебер-Катц полагает, что регенерация присуща только животным без T -клеток, число которых в организме с возрастом увеличивается, то есть *Mammalia* имеют необходимые для регенерации тканей гены, как и *Amphibia*, но T -клетки мышцей других линий и дикого типа (среди остальных *Mammalia*) не позволяют этим генам работать. Показано, что если увеличить число T -лимфоцитов в крови молодых MRL мышцей, то они теряют способность к полноценной регенерации. И наоборот: блокируя T -клетки в крови взрослых мышцей иных линий, можно заставить их восстанавливать свои ткани [45]. Единственный орган у MRL мышцей, который не способен регенерировать, — мозг [42], ибо запрет на репарацию нервной ткани осуществляется независимым от иммунной системы механизмом — элиминацией клеток РГ в начале постнатального периода [1, 27].

По Э. Хебер-Катц [44], *Vertebrata* изначально имели иммунную систему и регенерацию. Но в ходе эволюции обе системы стали несовместимы друг с другом: у *Amphibia* система регенерации работоспособна, а у *Mammalia* она ингибирована, ибо ПЖ у *Mammalia* во многом определяется балансом между способностью к самообновлению тканей СК и риском развития канцерогенеза с увеличением регенеративных свойств [24]. Таким образом, иммунная система, защищая организм от инфекций и одновременно подавляя регенеративную функцию, снижает вероятность канцерогенеза, то есть вносит свой вклад одновременно как в старение организма, так и в предотвращение канцерогенеза. Видимо, с возрастом неблагоприятные изменения гомеостаза могут усугубить эффект иммунного подавления стволовой функции, но это очень важный феномен, ибо MRL мышцей живут меньше, чем дикий тип, впрочем, как и нокаут гена $p16^{INK4a}$, предотвращая разрушение ряда типов СК мышцей, увеличивает частоту случаев рака [24].

Могут возразить, что наши идеи не заслуживают обсуждения, так как в тысячах работ описаны мутации онкогенов, ассоциированные с трансформацией клеток и онкогенезом; поиск конкретных мутаций — это практикуемый метод диагностики при дисплазиях и т. д. И будто бы авторы всю эту практику «отвергают» одним росчерком пера. Но, по А. В. Макрушину, онкогенез — это переход унитарного организма в модульное состояние, а опухоль — атавистический растущий готовящийся

к паузе модуль [13–17]. Следовательно, геном раковых клеток не должен быть поврежден мутациями и отличаться от генома клеток остального организма, а онкогенез — всего лишь реализация генетической программы. Такое соображение недавно подтверждено, неоспоримо верифицируя гипотезу А. В. Макрушина, — доказано, что раковые клетки при определенных условиях могут превратиться в нормальные. Ядра из клеток меланомы перемещались в яйцеклетки мыши, которые начинали развиваться. Из эмбрионов извлекали СК и помещали в бластоцисты мыши. Некоторые из этих эмбрионов развились в здоровых мышей. Важно, что СК от клонированной меланомы были включены в большинство, если не во все ткани взрослых мышей [46]. Если раковые клетки могут развиваться в нормальные здоровые клетки, то этот факт доказывает гипотезу А. В. Макрушина: онкогенез — результат не накопления мутаций, а включения генетической программы. Эти мысли совпадают с мнением А. И. Голубева и В. М. Дильмана [2] о том, что размножение опухолевых клеток является их подготовкой к будущей дифференциации. Рак, видимо, начинается, когда ряд генов видоизменяется эпигенетически, причем последовательность ДНК сохраняется. Не исключено, что мутации онкогенов могут запускать атавистическую программу соматического эмбриогенеза, то есть генетическую программу онкогенеза. Но, видимо, к исполнению «раковой увертюры» они все же не имеют никакого отношения. Более того, следовало бы учитывать результаты опытов Ю. А. Белоголового [26] с лягушками. Икринки и головастики на разных стадиях развития помещали в полость тела взрослого организма. Часть из них выживала, прикрепляясь внутри тела к одному из органов. Их ткани срастались. Кровь лягушки проходила в тело головастика, снабжая его клетки питанием и кислородом. Начинаясь дедифференциация головастика: наружные покровы исчезали, органы видоизменялись, исчезали почки конечностей, хрящевой скелет распадался: тело теряло форму, превращаясь в неправильный комок и т. д.; ткани приобретали эмбриональный характер, а их клетки — автономную подвижность; развитие шло в сторону упрощения организации. То есть в среде взрослого высокоорганизованного организма эмбриогенез патологический и не может быть завершен. Помещенные в лягушку икринки распались на отдельные клетки, которые, передвигаясь в ее организме, разъедали его ткани, как и раковые клетки. Поведение паразитарных икринок и голо-

вастиков напоминает поведение раковых клеток. Подобно и атавистический соматический эмбриогенез (рак) в пределах высокоорганизованного организма завершается его гибелью, что в свете изложенных фактов удивления не вызывает.

Заключение

Представленный материал сводится к естественному выводу: вектор эволюции феномена старения шел от изначальных потенциально бессмертных форм ко все более и более склонным к старению. То есть потенциальное бессмертие — анцестральное свойство, но оно утрачено в ходе эволюции, а старение и смерть от старения — не обязательный, но очень желательный атрибут существования *Metazoa* с половым размножением, так как в фазу становления вида оно облегчает процессы видообразования, что ускоряет радиацию филогенетических групп; дает отдаленные эволюционные преимущества — ускорение эволюционного процесса и темпа замены одних видов на другие, что создает предпосылки для эволюционного прогресса. Принцип эволюции феномена старения — замена внешних факторов смерти нестареющих *Metazoa* запрограммированными в геноме внутренними факторами смерти. Механизмы старения сводятся к ограничению репарационных и регенерационных возможностей взрослого фенотипа и/или путем истребления пула СК или его части. Старение — целостный процесс и не сводится к одному из известных клеточных процессов, которые, в свою очередь, не могут быть изначальным триггером этого процесса. Данные биологии старения отодвигают клеточные процессы, которые положены в основу разнообразных гипотез старения из изначальных причин старения во вторичные, третичные или вообще малозначительные причины (факторы) старения. Процесс старения запрограммирован в геноме в неявном виде (как таковой генетической программы старения нет): видимо, первые *Metazoa* имели мощные системы репарации, которые обеспечивали потенциальное бессмертие. Если на каком-то этапе онтогенеза генетически запрограммировано выведение механизма репарации из строя, то это и есть программирование феномена старения. Преимущественно, программируется постмитотичность клеток организма, которая является фактором, обеспечивающим «вредоносность» клеточных механизмов, возрастзависимо снижая физиологический потенциал организма, чем увеличивает вероятность смерти с возрастом, и не толь-

ко высших *Metazoa*. Старение — это реализация генетической программы, которая, зачастую, представлена в геноме в неявном виде, определяющая тот или иной возрастзависимый механизм самоуничтожения.

Прогресс биологии старения требует пересмотра ряда господствующих псевдонаучных догматов; консерватизм в этом отношении совершенно неуместен.

Литература

1. Бойко А. Г. Дифференцировка клеток радиальной глии в астроциты — вероятный механизм старения млекопитающих // Журн. общ. биол. 2007(6). Т. 68. № 1. С. 35–51.
2. Голубев А. И., Дильман В. М. Онкофакторы (трансформирующие факторы роста) // Вопр. онкол. 1983. Т. 29. № 5. С. 86–98.
3. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
4. Дильман В. М. О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров // Тр. Ин-та физиологии им. И. А. Павлова АН СССР. 1958. Т. 7. С. 326–336.
5. Ермоленко А. Е., Перепада Е. А. Собственная гипотеза происхождения позвоночных и их симметрии, сегментации, хорды и трубчатой нервной системы // Математическая морфология (Электрон. математ. и медико-биол. журн.) 2008. Т. 7. Вып. 1. URL: www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-17-html/ermolenko/ermolenko.htm
6. Зуев В. А., Автандилов Г. Г., Игнатова Н. Г., Быковская С. И. Искусственное старение мышей // Бюл. exper. биол. 2003. Т. 136. № 9. С. 325–327.
7. Зуев В. А., Викторов И. В., Бородина Н. П. и др. Накопление в стареющем мозге млекопитающих фактора, резко стимулирующего пролиферативную активность глии // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 129. № 3. С. 317–320.
8. Иванов А. В. Происхождение многоклеточных животных. Филогенетические очерки. Л.: Наука, 1968.
9. Иванова-Казас О. М. Эволюционная эмбриология животных. СПб.: Наука, 1995.
10. Иванова-Казас О. М. Бесполое размножение животных. Л.: Изд. ЛГУ, 1977.
11. Иванова-Казас О. М., Иванов А. В. О происхождении *Metazoa* и их онтогенеза: Критическая оценка гипотезы синзооспоры А. А. Захваткина // Тр. Зоол. ин-та АН СССР. 1967. Т. 44. С. 5–25.
12. Короткова Г. П. Происхождение и эволюция онтогенеза. Л.: Изд. ЛГУ, 1979.
13. Макрушин А. В. Как и почему возникли механизмы старения и онкогенеза: гипотеза // Журн. общ. биол. 2008. Т. 69. № 1. С. 19–24.
14. Макрушин А. В. Первичный механизм старения: гипотеза // Успехи геронтол. 2006. Т. 19. С. 25–27.
15. Макрушин А. В. Эволюционные предшественники онкогенеза и старческой инволюции // Успехи геронтол. 2004. Т. 13. С. 32–43.
16. Макрушин А. В. Как мог возникнуть механизм старческой инволюции // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 50–51.
17. Макрушин А. В., Худoley В. В. Опухоль как атавистическая адаптивная реакция на условия окружающей среды // Журн. общ. биол. 1991. Т. 52. № 5. С. 717–722.
18. Малахов В. В. Основные этапы эволюции эукариотных организмов // Палеонтол. журн. 2003. № 6. С. 25–32.
19. Марфенин Н. Н. Концепция модульной организации // Журн. общ. биол. 1999. Т. 60. № 1. С. 6–17.
20. Розанов А. Ю. Геобиологические события докембрия // Междунар. рабочее совещ. «Происхождение и эволюция биосферы» 26–29 июня 2005 г., Новосибирск, Россия: Сб. тез. докл. 2005. С. 38–40.
21. Розанов А. Ю. Ископаемые бактерии, седиментогенез и ранние стадии эволюции биосферы // Палеонтол. журн. 2003. № 6. С. 41–49.
22. Фролькис В. В., Безруков В. В., Богацкая Л. Н. и др. Старение мозга. Л.: Наука, 1991. С. 223–225.
23. Шмидт-Ниелсен К. Размеры животных: почему они так важны? М.: Мир, 1987.
24. Beausejour C. M., Campisi J. Balancing regeneration and cancer // Nature. 2006. Vol. 443. P. 404–405.
25. Bell G. Dividing they stand // Nat. Hist. 1992. № 2. P. 36–37.
26. Belogolowy G. Die Einwirkung parasit ren Lebens auf das sich entwickelnde Amphibienei (den «Laichball») // Arch. Entwicklung Org. 1918. B. 43. S. 409–694.
27. Boyko O. G. Do mammals die young!? An age-dependent mechanism of mammals self-destruction // Ukr. Bioorg. Acta. 2004. Vol. 1–2. P. 3–12.
28. Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species // J. Comp. Physiol. B. 2008. Vol. 178. P. 439–445.
29. Burighel P., Brunetti R., Zaniolo G. Hibernation of the colonial ascidian, *Botrylloides leachi* (Savogni) // Boll. Zool. 1976. Vol. 43. P. 239–301.
30. Chapman G. Individuality and modular organisms // Biol. J. Linn. Soc. 1981. Vol. 15. P. 177–184.
31. D'Angelo M. A., Raices M., Panowski S. H., Hetzer M. W. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells // Cell. 2009. Vol. 136. P. 284–295.
32. Dewel R. A. Colonial origin for *Eumetazoa*: major morphological transitions and the origin of Bilaterian complexity // J. Morph. 2000. Vol. 243. P. 35–74.
33. Dewel R. A., Budd G. E. Origin of coelomate Bilaterians from a diploblastic colonial «Cnidarians»: implications for interpretation of the ediacaran fauna and the early history of Metazoans // Geol. Soc. Ann. Meet. 1998. Vol. 30. P. A232.
34. Dilmann V. M. Ontogenetic model of aging and disease formation and mechanisms of natural selection // J. Theor. Biol. 1986. Vol. 118. P. 73–81.
35. Dilmann V. M. The law of deviation of homeostasis and disease of aging. Boston: J. Wright PSG Inc., 1981.
36. Dilmann V. M. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, aging, and disease // Lancet. 1971. № 1 (7711). P. 1211–1219.
37. Drisch H. Studien ber Regenerationsvermogen der *Clavelina lepadiformis* // Arch. Ent.-Mech. Org. 1902. Bd. 14. S. 247–287.
38. Falkowski P. G., Katz M. E., Milligan A. J. et al. The rise of oxygen over the past 205 million years and the evolution of large placental mammals // Science. 2005. Vol. 309. P. 2202–2204.
39. Fedonkin M. A. The origin of the *Metazoa* in the light of the Proterozoic fossil record // Paleont. Res. 2003. Vol. 7. P. 9–41. www.vend.paleo.ru/pub/Fedonkin_2003.pdf
40. Finch C. E. Neurons, Glia, and Plasticity in Normal Brain Aging. In: IHF Workshop on Brain and Behavior in Different Stages of Human Life // Adv. Gerontol 2002. Vol. 10. P. 35–39.
41. Gardner S. N., Mangel M. When can clonal organism escape senescence? // Amer. Nat. 1997. Vol. 150. P. 462–490.
42. Hampton D. W., Seitz A., Chen P. et al. Altered CNS response to injury in the MRL/MpJ mouse // Neuroscience. 2004. Vol. 127. P. 821–832.
43. Harper J. L. The Population Biology of Plants. N. Y.: Academic Press, 1977.
44. Heber-Katz E. Spontaneous Regeneration of a Mammal — The MRL Mouse — Edmonton Aging Symposium. 2007.

Edmonton. URL: www.edmontonagingsymposium.com/index.php?pagename=eas_speaker

45. Heber-Katz E., Clark L., Gourevitch D., Zhang X.-M. The Wistar Institute. Annual Progress Report: 2003 Formula Grant / In: Annual C.U.R.E. Report. Annual Progress Report for The Wistar Institute. 2004–2005. Pennsylvania Department of Health. P. 6–9.

46. Hochedlinger K., Blelloch R., Brennan C. et al. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. P. 1875–1885.

47. Ji Q., Luo Z., Chong-Xi Y., Tabrum A. R. A Swimming Mammaliaform from the Middle Jurassic and Ecomorphological Diversification of Early Mammals // *Science.* 2006. Vol. 311. P. 1123–1127.

48. Lamberts S. W. J., Beld A. W., Lely A. J. The endocrinology of aging // *Science.* 1997. Vol. 278. P. 419–425.

49. Lauzon R. J., Ishizuka K. J., Weissman I. L. Cyclical generation and degeneration of organs in a colonial urochordate involves crosstalk between old and new: a model for development and regeneration // *Dev. Biol.* 2002. Vol. 249. P. 333–348.

50. Leferovich J. M., Bedelbaeva K., Samulewicz S. et al. Heart regeneration in adult MRL mice // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 9830–9835.

51. Martin T. Early mammalian evolutionary experiments // *Science.* 2006. Vol. 311. P. 1109–1110.

52. Martinez D. E. Senescence and rejuvenation in asexual metazoans // In: *Reproductive biology of the invertebrates.* Vol. 11. Progress in asexual reproduction / Hughes R.N., ed. N. Y.: John Wiley and Sons, 2002. P. 115–140.

53. Martinez D. E. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra // *Exp. Geront.* 1998. Vol. 33. P. 217–225.

54. Martinez D. M., Levinton J. S. Asexual Metazoans undergo senescence // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89. P. 9920–9923.

55. Mukai H., Watanabe H. In vitro delayed senescence of extirpated buds from zooids of the colonial tunicate *Botryllus schlosseri* // *J. Morphol.* 1976. Vol. 148. P. 337–362.

56. Orive M. E. Senescence in organisms with clonal reproduction and life histories // *Amer. Nat.* 1995. Vol. 145. P. 90–108.

57. Parrinello S., Coppe J. P., Krtilica A., Campisi J. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation // *J. Cell Sci.* 2005. Vol. 118. P. 485–496.

58. Putnam N. H., Butts T., Ferrier D. E. K. et al. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype // *Nature.* 2008. Vol. 453. P. 1064–1072.

59. Rando T. A. The adult muscle stem cell comes of age // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 829–831.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 21–29

A. G. Boyko, Yu. A. Labas, A. V. Gordeeva

AN OUTLINE ON THE PHYLOGENETIC HISTORY OF METAZOA AGING PHENOMENON
(TO THE STUDY OF CREATING A COMMON METAZOA AGING THEORY)

I. I. Mechnikov Odessa National University, 2 Dvoryanskaya ul., Odessa 65026, Ukraine;
e-mail: boyko-l@rambler.ru

The evolution of aging phenomenon in *Metazoa* was from the very beginning developing from potentially immortal forms to those more prone to aging. Potential immortality is an ancestral feature gradually lost in the course of evolution; at the same time aging and death resulting from aging are not obligatory but highly desirable property of existence of *Metazoa* with gamogenesis; this is a prerequisite of evolutionary progress as it facilitates species formation processes accelerating phylogenetic groups radiation and thus gives certain outlying evolutionary advantages, namely, accelerating the evolutionary process and the speed of substitution of one species by others. The main principle of aging phenomenon evolution is as follows: it's the substitution of internal factors of death of non-aging *Metazoa* with external ones programmed in genome. Aging mechanisms add up to limitation of repairing and regeneration capabilities of adult phenotype and/or by extermination of the whole pool of stem cells or its part only. Aging is a holistic process and it can't be drawn down to one of the known cellular processes which in their turn can't be the initial trigger of this process that is programmed in the genome in a vague form (there is no aging program as it is): if at some stage of ontogenesis the reparation mechanism disablement is genetically programmed then this is really the aging phenomenon programming. Mainly full or partial postmitotic design of an organism is programmed, and it is in its turn a factor securing the «harmfulness» of cellular mechanisms, decreasing the physiological potential of an organism with age. By this it increases the chances of mortality among *Metazoa* species. On the whole the presented material points to the fact that to develop a common aging theory of *Metazoa* we don't have to substantially replenish the database of biological science, but we need a new understanding of known facts, which determine the initial cognitive position.

Kew words: *Metazoa, aging, evolution, cellular mechanisms, a common aging theory of Metazoa*

А. С. Башкирёва

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ РИСКИ ДЕПОПУЛЯЦИИ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

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

В статье представлен сравнительный анализ процесса старения населения в контексте демографического перехода. Приведены значения основных медико-демографических показателей старения населения для России и развитых стран. Проанализированы результаты прогнозов ООН, вероятностных прогнозов общей численности и ряда характеристик возрастнополовой структуры для населения РФ. Убедительно показано состояние демографического неблагополучия в России. Особое внимание уделено демографическим и профессиональным рискам сокращения численности населения рабочего возраста, увеличению нагрузки на трудоспособное население. Доказана необходимость дальнейших исследований, посвященных использованию геропротекторов и современных геронтологических в качестве средств и методов профилактики преждевременного снижения профессиональной работоспособности, замедления процессов старения работающих, снижения уровня смертности и увеличения профессионального долголетия.

Ключевые слова: демография, старение населения, смертность, депопуляция, демографические риски, гендерные различия, трудовые ресурсы, коэффициент демографической нагрузки, профессиональные риски, ускоренное старение

Современная демографическая ситуация в мире характеризуется увеличением средней продолжительности предстоящей жизни человека, снижением уровня рождаемости, увеличением удельного веса лиц пожилого и старческого возраста. По данным ВОЗ, в настоящее время число лиц 60 лет и старше достигло 590 млн, а к 2020 г. будет насчитывать 1 млрд чел., 700 млн из которых будут проживать в развивающихся странах. Резкое постарение населения и развитие хронических заболеваний с возрастом приводит ко все большему вложению средств в программы лечения лиц пожилого и старческого возраста и увеличению объема выплат пенсионного и социального обеспечения без ощутимой отдачи обществу результатов такого использования материальных ресурсов [27].

Данные процессы приводят к существенно-му увеличению коэффициента демографической нагрузки на общество (числа лиц в дорабочем

и послерабочем возрасте в расчете на 1000 лиц трудоспособного возраста), что весьма осложняет экономическую ситуацию в стране и вызывает значительные структурные изменения в сфере занятости, социальной помощи и обеспечения ухода за нетрудоспособными. В частности, работающие, в первую очередь лица трудоспособного возраста, вынуждены повышать производительность труда и продуктивность, увеличивая, тем самым, ассигнования в пенсионные фонды. Население трудоспособного возраста, которое представляет основные трудовые ресурсы, составляло в России в 2001 г. 59,3% от общей численности населения страны. Только сохранение здоровья и предупреждение преждевременного старения имеющихся трудовых ресурсов позволит им выдержать этот груз в условиях общей тенденции постарения населения. Свидетельством осознания мировой общественностью серьезности данной проблемы является «Программа ООН по исследованиям старения в XXI столетии», инициированная в 1999 г. [58].

Вместе с тем, в России сложилась несколько иная медико-демографическая ситуация, для которой характерны снижение рождаемости, рост смертности по всем определяющим классам причин, резкий рост преждевременной смертности, сверхсмертность трудоспособного населения от неестественных причин (за последние годы она составила свыше 520 тыс. чел. в год), снижение средней продолжительности предстоящей жизни, что в сочетании с ростом числа лиц пожилого и старческого возраста может привести к депопуляции населения и дефициту трудового потенциала. Превышение смертности над рождаемостью в 1,8 раза в России — самый высокий показатель в мире [28]. Закономерности изменения демографических показателей, в первую очередь возрастных коэффициентов смертности, сформировали специфические особенности постарения российского населения, связанные не только с увеличением

доли пожилых (по календарному возрасту) людей вследствие снижения рождаемости, но и с биологическим постарением лиц, формально не относящихся к категории пожилых, то есть со снижением трудового потенциала не только за счет численности, но и за счет качественного состояния населения.

Нынешняя российская ситуация сложилась в результате воздействия трех главных процессов: демографического перехода от традиционной модели воспроизводства населения (с высокой рождаемостью) к современной (с низкими рождаемостью и смертностью), имеющей мировой характер; влияния советского демографического наследия; воздействия современных (переходного периода) социально-экономических процессов. Россия вступила в третье тысячелетие в условиях сокращения численности своего населения. Этот процесс начался в первой половине 90-х гг. Еще раньше с 1986 г. стал уменьшаться общий прирост численности населения. Уже в 1991 г. общий прирост населения был меньше, чем в 1986 г., почти в 8 раз. С этого времени население России практически перестало расти. 1992 г. — начало длительного затяжного периода депопуляции. С этого времени до 2001 г. включительно среднегодовое число умерших превысило число родившихся на 777 тыс. чел., причем за 1999–2001 гг. — на 943 тыс. Как видно из табл. 1, вследствие естественной убыли населения страны его численность уменьшилась за десятилетие (1992–2001 гг.) почти на 7,8 млн чел.

Начавшийся рост показателей рождаемости не вселяет пока надежд на то, что Россия достигла «дна», от которого начнется подъем рождаемости. «Демографическая яма» ожидает Россию после 2010 г. К тому же, не происходит пока сколько-нибудь заметных изменений в уровне рождаемости: коэффициенты суммарной рождаемости остаются крайне низкими (не превышают 1,2 ребенка). Внешне похожие процессы в России и развитых странах имеют принципиально разную природу. Суть в том, что депопуляция в России протекает под двойным давлением. Во-первых, она обусловлена уникально низкой даже по меркам развитых

стран рождаемостью (коэффициент суммарной рождаемости составляет 1,2–1,3 при уровне, необходимом хотя бы для простого воспроизводства населения в 2,15). Во-вторых, и это главное, она определяется катастрофически высоким уровнем смертности. Аналоги российским показателям смертности населения можно найти лишь среди слаборазвитых стран (к настоящему времени средняя продолжительность жизни в России на 12–15 лет ниже, чем в большинстве европейских стран). Сохранение нынешних тенденций воспроизводства жителей может привести к тому, что численность населения России к началу 2025 г. сократится до 125–135 млн чел., а к 2050 г. — до 100 млн. Острота депопуляционной ситуации в России формируется не только за счет низкой рождаемости, но, прежде всего, за счет сверхсмертности. Одна из ключевых проблем российской смертности заключается в том, что возраст смерти от всех групп причин намного ниже, чем в более развитых странах. По сравнению с группой депопуляционных европейских стран (Австрия, Бельгия, Германия и др.), где естественная убыль составляет 0,1–0,7 на 1 000 населения, российские параметры депопуляции (4,8; 6,4 и 6,7 на 1 000 населения, соответственно, в 1998, 1999 и 2000 гг.) в десятки раз больше. Более того, в четырех из семи наиболее развитых стран мира сохраняется устойчивый естественный прирост населения при близких с Россией уровнях рождаемости: в Великобритании — 1,6; Франции — 3,4; Канаде — 4,8 и США — 5,6‰. Углубление депопуляции, как и неблагоприятные миграционные ситуации в России не сводятся лишь к проблемам изменения направлений миграционных потоков, сокращения сальдо внешней миграции, уменьшения численности населения и ухудшения его структуры. Значение этих проблем определяется стратегическими последствиями, возможными изменениями структуры населения, тем, насколько страна сможет успешно осуществлять программы социально-экономического развития. В 1994–2000 гг. объем трудовой миграции по контролируемым государством каналам возрос,

Таблица 1

Динамика естественного движения населения России в 1992–2001 гг., на 1 000 чел.

Показатель	Годы									
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Число родившихся	1588	1379	1408	1364	1305	1260	1283	1215	1267	1309
Число умерших	1807	2129	2301	2204	2082	2016	1989	2144	2225	2252
Естественная убыль	-220	-750	-893	-840	-778	-756	-705	-929	-958	-943

примерно, в 5 раз. Тем не менее, он остается, приблизительно, вдвое меньшим, чем объем эмиграции, и не восполняет при этом естественной убыли населения страны (рис. 1). В 1991–2000 гг. только Европейский Север и Северо-Восток потеряли в результате миграции свыше 900 тыс. чел. За этой цифрой стоит разрушение демографического и трудового потенциала, создававшегося из многих поколений мигрантов, которые прошли трудную медико-биологическую адаптацию и приобрели опыт работы в экстремальных условиях. Наиболее тревожная ситуация в Магаданской области и Чукотском АО, население которых с 1989 по 2000 г. сократилось в 1,8 раза.

Согласно данным Госкомстата России, в 2001 г. из 144,8 млн жителей около 84,5 млн находились в трудоспособном возрасте. Так как с 1992 г. число умерших устойчиво превышает число рожденных, убыль составила более 12,3 млн чел. и была только на 5,5 млн компенсирована миграционным приростом [18]. Однако если общая численность населения страны за последние 12 лет сократилась более чем на 6,6 млн чел., или почти на 4 %, то численность занятого — более чем на 12 млн, то есть потери лиц трудоспособного возраста опережают потери населения в целом [21]. С 2007 г. резко возрастает убыль численности трудовых ресурсов, которая к 2010 г. достигнет 1 млн чел. в год, а затем увеличится до 1,5 млн в год. Согласно среднему варианту прогноза Росстата, за 2009–2025 гг. ее убыль составит 14 млн чел. Прогноз динамики численности

населения России в 2005–2050 гг. представлен на рис. 2 (по прогнозу ООН). В частности, уровень смертности населения трудоспособного возраста от неестественных причин — несчастных случаев, отравлений и травм, в том числе производственно обусловленных, в настоящее время соответствует аналогичным показателям в России столетней давности и почти в 2,5 раза превышает показатели, зарегистрированные в развитых странах (в 3–5 раз — для мужчин и более чем вдвое — для женщин), в 1,5 раза — в развивающихся странах. Смертность трудоспособного населения превышает аналогичный показатель по Евросоюзу в 4,5 раза [19]. За период с 1986–1987 по 2003 г. смертность в отдельных возрастных группах трудоспособного населения возросла в 1,6–2,3 раза у мужчин и 1,6–2,1 раза у женщин. Самый высокий темп роста смертности (в 2 раза и более) наблюдался у мужчин 25–50 лет, у женщин — 25–40 лет, то есть у лиц, не достигших даже предпенсионного возраста [20, 22]. В целом, для состояния и перспектив рынка труда самое большое значение имеет сокращение занятости возрастной группы 30–49 лет как наиболее производительной рабочей силы, обладающей большим опытом, трудовыми навыками и высокой квалификацией. Масштаб убыли населения до последнего времени оставался угрожающе большим. В 2001–2006 гг. Россия ежегодно теряла 0,5 % населения — целую область (примерно равную Новгородской или Костромской) или крупный город (такой как



Рис. 1. Динамика замещения естественной убыли населения России миграционным приростом, 1993–2005 гг. (данные пересчитаны с учетом итогов Всероссийской переписи населения 2002 г.)

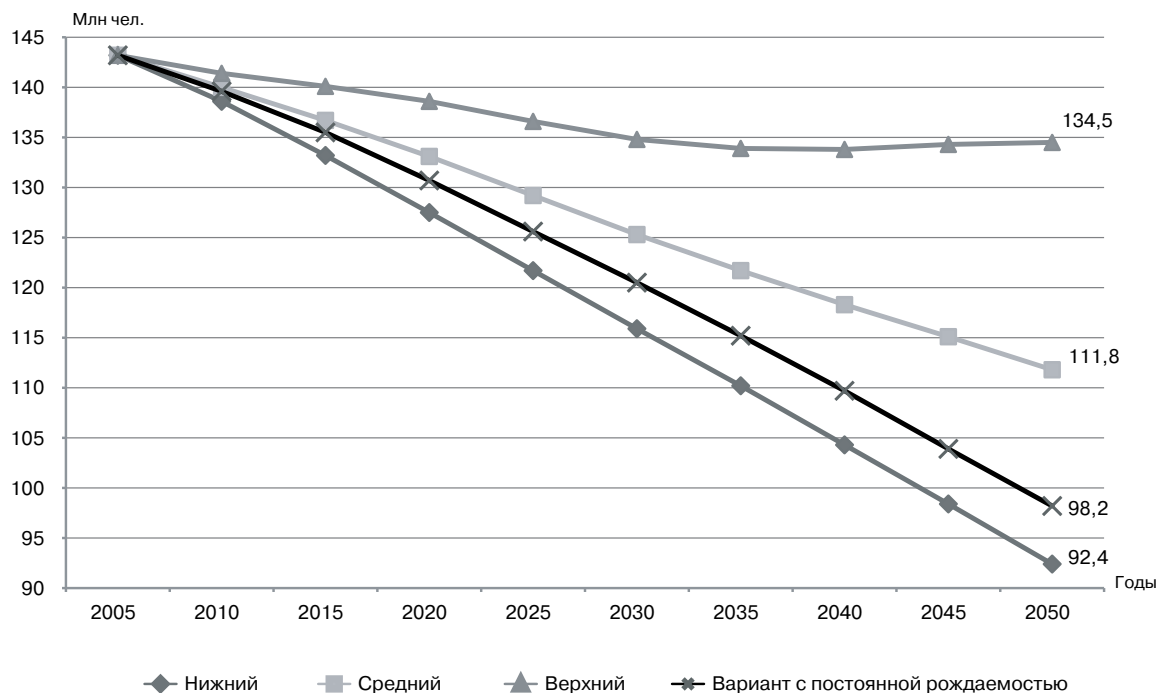


Рис. 2. Прогноз динамики численности населения России (по прогнозу ООН), 2005–2050 гг. (все варианты)

Краснодар или Барнаул) [16, 17]. Сохранение темпов снижения численности трудоспособного населения России приведет к росту коэффициента демографической нагрузки до 750–820 к 2020–2025 гг., а в перспективе — и до 900–1 000 к

2050 г., что неблагоприятно скажется на формировании рынка труда и темпах экономического роста. Прогноз динамики среднего возраста трудоспособного населения России (по прогнозу ООН) в 2005–2050 гг. представлен на рис. 3.

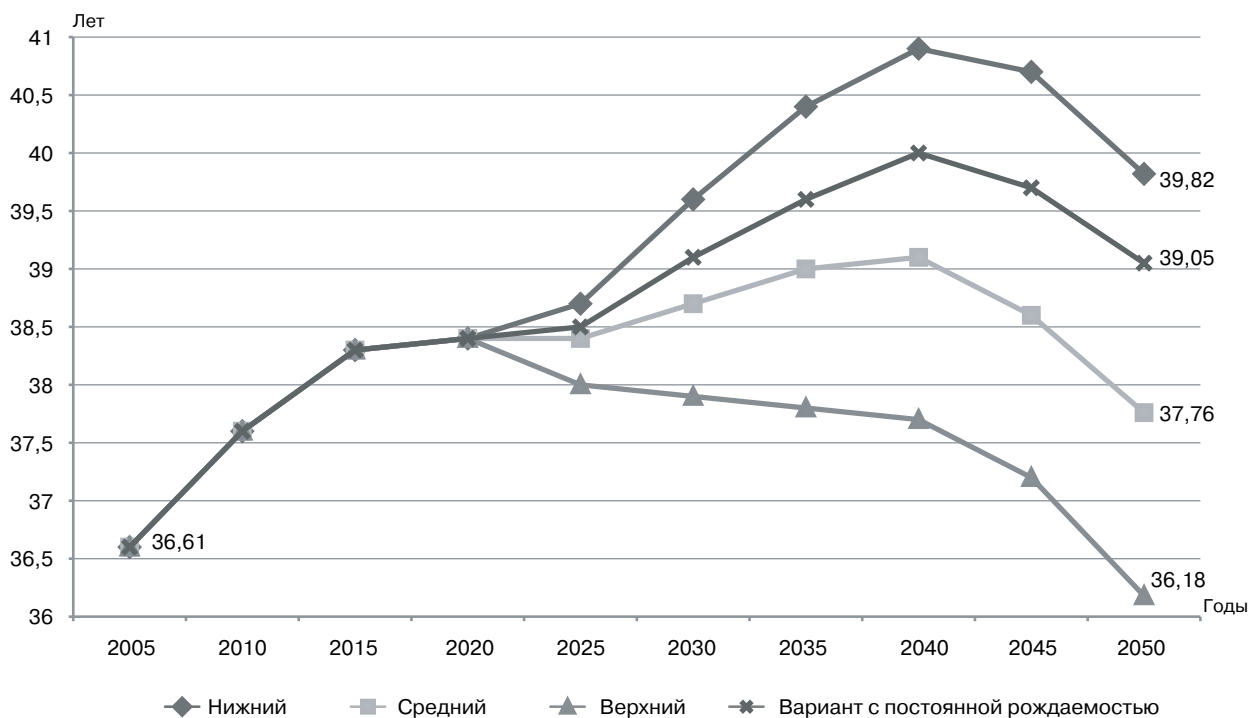


Рис. 3. Прогноз динамики среднего возраста трудоспособного населения России (по прогнозу ООН), 2005–2050 гг., все варианты (данные пересчитаны с учетом итогов Всероссийской переписи населения 2002 г.)

Анализ гендерных различий показателей старения и смертности в России выявил превышение смертности мужчин трудоспособного возраста в 5–7 раз по сравнению с таковой у женщин. В 2001 г. продолжительность жизни женщин составила 72,3 года, мужчин — 58,9 года. В результате, сложился беспрецедентный — более чем в 13 лет — разрыв в средней продолжительности жизни между мужчинами и женщинами. Следовательно, среднестатистический российский мужчина не доживает до пенсионного возраста, то есть умирает, будучи в трудоспособном возрасте. В соответствии с прогнозом Минэкономразвития России, тенденция к сокращению численности трудоспособного населения сохранится, и в ближайшие 10–15 лет число работающих снизится до 50,1 млн чел., при этом общие потери рабочей силы за 2006–2015 гг. составят более 10 млн чел. В данной ситуации ключевым условием поддержания высоких темпов роста российской экономики становится рост производительности труда.

Негативные тенденции четко просматриваются и в профессиональной заболеваемости. Ежегодно во всем мире по причинам, связанным с трудовой деятельностью, погибает около 2 млн чел. Согласно последним оценкам Международной организации труда, основанным на статистических данных за 1998 г., в 2000 г. производственные факторы были причиной смерти 2 млн чел. Согласно данным Федеральной инспекции труда, общее количество пострадавших со смертельным исходом в России в 2001 г. составило 6 153 чел. Еще около 160 млн чел. по всему миру страдают от заболеваний, связанных с трудовой деятельностью. В каждом третьем случае болезнь приводит к потере трудоспособности на 4 рабочих дня и более. Общее количество несчастных случаев на производстве по всему миру (как приведших к смертельному исходу, так и без него) оценивается в 270 млн в год. При этом, большинство смертей, несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний можно предотвратить [25].

Основными причинами смертности в связи с трудовой деятельностью — в целом по миру — считаются следующие.

I. Раковые заболевания, возникновение которых связано с условиями трудовой деятельности (32 %).

Основные и устранимые причины:

- асбест;
- канцерогенные химические вещества и процессы;

- ионизирующее излучение радиоактивных материалов, радон, ультрафиолетовое облучение;
- кремниевая и другая канцерогенная пыль;
- пребывание в одном производственном помещении с курящими людьми (пассивное курение);
- выхлопные газы дизельных двигателей и силовых установок.

II. Сердечно-сосудистые заболевания, возникновение которых связано с условиями трудовой деятельности (23 %).

Основные и устранимые причины:

Сердечно-сосудистые заболевания

- посменная работа и ночной труд, ненормированный рабочий день (сюда же относится и смерть в результате перегрузки на работе, получившая специальное обозначение «кароши»);

— напряженный характер труда из-за сочетания высоких требований, предъявляемых к работнику, и жестко регламентированного графика работы, что ведет к гипертонии и высокому уровню содержания в крови «гормонов стресса», например у водителей автобусов;

- шум;

- высокая степень риска получить травму;

— химические вещества, такие как дисульфит углерода, нитроглицерин, свинец, кобальт, угарный газ (литейное производство, регулирование движения автотранспорта), вещества и соединения, выделяющиеся при горении, мышьяк, сурьма;

— нахождение в одном производственном помещении с курящими людьми.

Заболевания, вызванные нарушением кровообращения головного мозга

- посменная работа;

— пребывание в одном производственном помещении с курящими людьми.

III. Несчастные случаи на производстве (19 %).

Основные и устранимые причины:

— отсутствие на предприятии или в компании четкой политики в области охраны и гигиены труда, соответствующей организационной структуры и механизма сотрудничества между трудящимися и работодателями, отсутствие системы управления мероприятиями в области охраны и гигиены труда;

- низкая культура охраны труда;

— недостаточный уровень осознания проблемы, слабая осведомленность относительно имеющегося опыта в решении данных проблем, отсутствие центров технической информации;

— отсутствие соответствующей государственной политики, а также правоприменительной и

консультативной практики, трехстороннего сотрудничества или низкая эффективность проводимой политики и механизмов ее реализации;

- отсутствие стимулирующей системы выплаты компенсации (основанной на трудовом стаже);

- отсутствие или недостаточная развитость медицинских служб, занимающихся охраной здоровья трудящихся;

- отсутствие научных исследований и соответствующих статистических данных, необходимых для определения первоочередных задач;

- отсутствие эффективной системы подготовки и обучения на всех уровнях.

IV. Инфекционные заболевания, возникновение которых связано с условиями трудовой деятельности (17%).

Основные и устранимые причины:

- инфекционные и паразитарные болезни (малярия, заболевания вирусной и бактериальной этиологии, шистосомоз, трипаносомоз африканский (сонная болезнь), зооноз и пр.);

- питьевая вода плохого качества, плохое состояние канализационных систем;

- несоблюдение санитарно-гигиенических требований, отсутствие необходимых знаний.

На основании избранной системы компенсаций специалисты Международной организации труда подсчитали, что 4% валового внутреннего продукта ежегодно теряется по причине несчастных случаев и заболеваний, связанных с трудовой деятельностью (это средний мировой показатель). Страна или регион, где их число выше, теряет более значительную часть своего национального богатства. В 2001 г. 4% мирового валового внутреннего продукта равнялись более 1 251 353 долларам США.

За последнее десятилетие в России зарегистрировано свыше 120 тыс. больных с впервые установленным диагнозом профзаболевания, 97% из которых — хронические заболевания (отравления), влекущие за собой ограничение профессиональной пригодности и преждевременное снижение трудоспособности. Отмечается утяжеление течения профзаболеваний и рост числа неблагоприятных исходов [21]. В промышленности, строительстве, транспорте и связи более 3,6 млн чел. занято на работах в условиях повышенной запыленности и загазованности воздуха рабочей зоны, 2,5 млн чел. — на работах с повышенным уровнем шума, ультра- и инфразвука, около 500 тыс. чел. — под воздействием повышенного уровня вибрации. Во вредных производственных условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормам, работает 21,4%

от общей численности работающих в промышленности (каждый пятый), почти по 10% — в строительстве и на транспорте, около 3% — в связи. Наиболее высокие показатели профессиональной заболеваемости констатируются в угольной, энергетической, станкоинструментальной и автомобильной промышленности, тяжелом, строительном, дорожном, тракторном и сельскохозяйственном машиностроении, цветной и черной металлургии; высок уровень производственного травматизма и связанных с ним потерь на предприятиях горнодобывающей, лесозаготовительной, деревообрабатывающей, целлюлозно-бумажной промышленности. Продолжается рост смертности от несчастных случаев на производстве, ежегодно по этой причине погибает около 6 тыс. чел. Уровень производственного травматизма с летальным исходом на российских предприятиях в 5–8 раз выше, чем в экономически развитых странах [20, 22].

Таким образом, сложившаяся в настоящее время в России медико-демографическая ситуация, особенно при сохранении существующего уровня смертности лиц трудоспособного возраста, в достаточной мере может привести к реальному дефициту трудовых ресурсов, что, в свою очередь, будет объективно препятствовать созданию устойчивой финансово-экономической и ресурсной базы государства, дальнейшему экономическому развитию страны и росту ее валового национального продукта. Согласно государственной Концепции демографической политики РФ, решение задачи по сокращению уровня смертности населения, прежде всего граждан трудоспособного возраста, должно включать в себя одним из основных пунктов «сокращение уровня смертности и травматизма от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний за счет перехода в сфере охраны труда к системе управления профессиональными рисками (включая информирование работников о соответствующих рисках, создание системы выявления, оценки и контроля таких рисков), а также за счет экономической мотивации для улучшения работодателем условий труда» [23].

Наряду с этим, актуальные проблемы старения трудовых ресурсов характеризуются увеличением среднего возраста рабочего и количества пожилых рабочих, наличием категорий работ, где отмечается ускоренное профессиональное старение, прекращение труда до наступления пенсионного возраста, связанное с несоответствием требований, предъявляемых данной профессией, функциональным возможностям ускоренно стареющего организма.

Немногочисленные литературные данные, посвященные изучению преждевременного снижения профессиональной работоспособности и ускоренного старения работников различных профессиональных групп, представлены в *табл. 2*.

Из приведенных данных становится очевидным, что проблема охраны здоровья работающего населения носит государственный характер и содержит целый ряд нерешенных первоочередных задач, одна из которых — профилактика ускоренного и (или) преждевременного старения работающих во вредных производственных условиях. Решение этой задачи требует разработки и использования принципиально новых подходов и современных высоких технологий для количественной оценки процесса старения, повышения профессиональной работоспособности и качества жизни людей при снижении реальных темпов старения с

целью увеличения продолжительности активной трудоспособной жизни. Количественная оценка процесса старения работающего является важным и необходимым звеном системы предварительных (при приеме на работу) и периодических (во время работы) медицинских осмотров, позволяющим оптимизировать профилактику многих профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, а также необходимым этапом для разработки мер воздействия на процесс старения и должна отражать разносторонность и разновременность старения различных органов и систем, индивидуальные особенности старения конкретного человека. Клинико-функциональный и научный анализ изменений по возрасту и стажу профессиональной работоспособности и темпов старения необходимо проводить в различных профессиональных группах с позиций системного подхода для установления

Таблица 2

Ускоренное старение и преждевременное снижение профессиональной работоспособности работающих

Контингент	Возраст и работоспособность	Литературный источник
Водители городских автобусов и грузового автотранспорта	У водителей пожилого возраста достоверно ниже скорость перцептивно-моторной и сенсорно-перцептивной реакции, ухудшается когнитивная функция, что значительно снижает профессиональную работоспособность и увеличивает риск аварийных ситуаций	[39, 40, 41, 43, 51]
Водители в возрасте 55 лет и старше	Водители старше 55 лет быстрее устают, у них снижены психические, перцептивные и сенсомоторные способности, внимание, реактивность, визуальная и когнитивная функции, что достоверно повышает риск возникновения дорожно-транспортных происшествий (ДТП)	[40, 47–50, 53]
Водители грузового автотранспорта	С увеличением возраста и длительности водительского стажа мнестические функции подвергаются количественным и качественным изменениям, которые выражаются в уменьшении объема запоминаемого материала, удлинении процесса запоминания и снижении его точности. Вместе с тем, снижение мнестических функций у водителей наступает на 10–15 лет быстрее, чем у других категорий работающих	[12, 13, 15]
	Возрастные изменения показателей умственной и физической работоспособности носят преждевременный характер и являются индикатором риска старения, тогда как длительный водительский стаж — реальным фактором риска, ускоряющим процесс старения	[14, 15, 36]
256 водителей легковых автомобилей-такси, Сингапур	Анализ состояния здоровья водителей двух возрастных групп показал, что у пожилых водителей (45–63 года) достоверно выше уровень глюкозы крови ($p < 0,05$), ниже острота зрения ($p < 0,01$), чаще встречается артериальная гипертензия, снижены скорость реакции ($p < 0,01$) и психомоторные способности ($p < 0,01$), выше количество ошибок при психофизиологическом тестировании ($p < 0,05$) по сравнению с молодыми (28–44 года). Эти изменения были обусловлены не столько возрастом водителей, сколько длительностью водительского стажа	[44]
Водители городских автобусов и грузового автотранспорта	Ускоренное старение организма водителя, сопровождающееся дегенеративными процессами и широким спектром соматической патологии, приводит к ухудшению сенсорной, перцептивно-моторной реакции и когнитивных способностей, что, в свою очередь, является причиной снижения умственной работоспособности, скорости переработки информации, реагирования и принятия решения, которые, в свою очередь, уменьшают профессиональную надежность водителя	[37, 42, 46, 57, 61]
Водители грузового автотранспорта двух возрастных групп: 40–59, 60 лет и более	Сравнительный анализ частоты ДТП в двух возрастных группах показал, что водители в возрасте 60 лет и более в большей степени подвержены разным заболеваниям и достоверно чаще делают ошибки во время вождения, вследствие чего в этой возрастной группе достоверно выше показатель аварийности	[52, 55, 56, 60]

Контингент	Возраст и работоспособность	Литературный источник
Водители грузового автотранспорта	Выявлена «группа риска» с явлениями ускоренного старения — 40–49-летние водители со стажем работы 15–19 лет. Установлено преждевременное сужение диапазона приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы на субмаксимальную физическую нагрузку.	[9, 11, 14]
	Выявлена зависимость преждевременного старения организма водителя от степени воздействия комплекса неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса	[7, 32, 30]
	У водителей в возрасте 40–49 лет обнаружено преждевременное снижение объема непосредственной и оперативной памяти, количества и качества психической продуктивности, объема внимания и мыслительных способностей, связанное с длительностью водительского стажа	[8, 13, 14, 15]
	С помощью физиологических и психофизиологических биомаркеров старения, интегральных показателей биологического возраста и темпа старения установлен феномен ускоренного старения, обусловленный не столько возрастными изменениями, сколько влиянием длительности водительского стажа	[10, 31, 33, 35]
	Установлено преждевременное снижение физической работоспособности и ускорение темпа старения организма водителя при длительности профессионального стажа 15 лет и более	[9, 34]
Водители в возрасте 55 лет и старше	У водителей старше 55 лет достоверно снижены внимание, скорость психомоторной реакции, способность принимать решение и умственная работоспособность, что значительно уменьшает их надежность в системе «водитель–автомобиль–среда движения». В этой возрастной группе водителей частота возникновения аварийных ситуаций выше в 3–4 раза, а ДТП на перекрестках встречаются чаще в 15 раз	[38, 45, 54, 59, 62]
Рабочие горнообогатительного комбината по освоению Курской магнитной аномалии	Длительное воздействие электромагнитных полей Курской магнитной аномалии является фактором риска преждевременного старения работающих	[6]
Авиатехники и авиационные инженеры по обслуживанию воздушных судов аэропортов «Домодедово» и «Шереметьево-I и II»	По показателям биологического возраста установлено ускорение темпов старения авиатехников и авиационных инженеров, в среднем, на 6,8 года, условия труда которых относятся к классу вредности 3.3–3.4, четко коррелирующее с повышением заболеваемости с временной утратой трудоспособности в этой группе	[2]
Металлурги плавильно-литейных, кузнечных, прокатных цехов Верхнесалдинского металлургического производственного объединения (ОАО «Корпорация ВСМО-«АВИСМА»»)	Преждевременное постарение и повышенный риск нарушения здоровья наблюдается в профессиональных группах кузнецов, прокатчиков, плавильщиков, условия труда которых относятся к классам вредности 3.4 и 4.3, четко коррелирующее с повышением заболеваемости с временной утратой трудоспособности и увеличением числа хронических профессиональных заболеваний	[3]
Пациенты Самарского областного центра профпатологии	Изучены показатели биологического возраста у пациентов с пылевыми бронхитами и пневмокониозами от воздействия известняково-доломитовой пыли. Установлено, что длительный профессиональный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями ускоряет темп биологического старения работающих	[4, 5]
Аппаратчики, электромонтеры и слесари химического предприятия КОАО «Азот», г. Кемерово	Уровни средних и максимальных концентраций аммиака, серной кислоты, анилина, диметиламина, бензола, трихлорэтилена в производствах аммиака, химикатов, карбамида, капролактама достигают 0,4–5,1 и 7,0–27,2 ПДК, соответственно. Воздействие ксенобиотиков приводит к напряжению антиоксидантной системы, развитию окислительного стресса, что обуславливает ускорение темпов биологического старения, особенно у лиц 40–49 лет	[24]

специфических для каждой категории труда патофизиологических механизмов истощения функциональных резервов и адаптационного потенциала, лежащих в основе преждевременного и (или) ускоренного старения работающих во вредных

производственных условиях. Изменения по возрасту и стажу, лимитирующие профессиональную работоспособность, приводящие к ограничению диапазона функциональных возможностей работающих, снижению их надежности и ускорению

темпа старения, требуют своевременной коррекции оптимально подобранными геропротекторами. Широкое практическое применение геропротекторов для воздействия на фундаментальные биологические механизмы организма человека, определяющие скорость процесса старения, позволит продлевать жизнь, в среднем, на 15 лет [1, 26, 29].

Выводы

Назрела необходимость дальнейших исследований, определяющих возможность использования геропротекторов и современных геронтотехнологий в качестве средств и методов профилактики преждевременного снижения профессиональной работоспособности, замедления процессов старения работающих, снижения уровня смертности и увеличения профессионального долголетия.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Афанасьева Р. Ф., Бессонова Н. А., Бурмистрова О. В., Лосик Т. К. Биологический возраст как критерий оценки условий труда и прогнозирования состояния здоровья инженерно-технического персонала по обслуживанию воздушных судов // Бюл. Науч. совета «Медико-экологические проблемы работающих». 2004. № 1. С. 61–64.
3. Афанасьева Р. Ф., Прокопенко Л. В. Биологический возраст как критерий оценки условий труда (на примере производства титановых сплавов) // Медицина труда и пром. экология. 2009. № 2. С. 1–5.
4. Бабанов С. А. Биологическое старение работающих в условиях воздействия фиброгенных аэрозолей // Бюл. Науч. совета «Медико-экологические проблемы работающих». 2006. № 4. С. 62–64.
5. Бабанов С. А. Функциональные особенности внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы при воздействии фиброгенных аэрозолей // Медицина труда и пром. экология. 2007. № 7. С. 6–14.
6. Бабкина В. И., Горшунова Н. К., Бачинский О. Н. и др. Влияние электромагнитных полей на темпы старения работающих в регионе Курской магнитной аномалии // Успехи соврем. естествознания. 2007. № 4. С. 53.
7. Башкирёва А. С. Определение биологического возраста водителей по показателям умственной и физической работоспособности // В сб.: Пожилкой больной. Качество жизни: Тез. докл. науч.-практич. конф. М., 1996. Ч.1. С. 137.
8. Башкирёва А. С. Опыт использования биологического возраста в донологической диагностике водителей автотранспорта // Клин. геронтол. 1998. № 3. С. 56–57.
9. Башкирёва А. С. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение II. Биологический возраст и физическая работоспособность // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 5. С. 92–102.
10. Башкирёва А. С., Амиров Н. Х. Оценка биологического возраста с учетом динамики умственной и физической работоспособности — реальный метод профилактики преждевременного старения работающих // В сб.: I Рос. съезд геронтологов и гериатров: Тез. докл. Самара, 1999а. С. 414–415.
11. Башкирёва А. С., Амиров Н. Х. Оценка функциональных резервов и адаптационного потенциала организма ра-

ботающих путем определения биологического возраста по показателям физической работоспособности // Клин. геронтол. 1999b. № 3. С. 82–83.

12. Башкирёва А. С., Амиров Н. Х. Старение и умственная работоспособность водителей грузового автотранспорта. Сообщение I. Особенности кратковременной памяти в возрастном-стажевом аспекте // В сб.: Актуальные проблемы геронтологии. М., 1999с. С.116–125.
13. Башкирёва А. С., Амиров Н. Х. Старение и умственная работоспособность водителей грузового автотранспорта. Сообщение II. Особенности функции внимания в возрастном-стажевом аспекте по результатам корректурных проб // В сб.: Актуальные проблемы геронтологии. М., 1999d. С. 125–137.
14. Башкирёва А. С., Галлямов А. Б. Геронтогигиенические аспекты донологической диагностики водителей автотранспорта: Метод. пособие. Казань: КГМУ, 1998.
15. Башкирёва А. С., Хавинсон В. Х. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение I. Биологический возраст и умственная работоспособность // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 3. С. 104–112.
16. Демографический ежегодник России. 2006: Статист. сб. М.: Росстат, 2006.
17. Демографическая политика России: от размышлений к действиям. Аналитический доклад Центра стратегических разработок и представительства ООН в РФ, 2008.
18. Доклад ООН о развитии человеческого потенциала в Российской Федерации: «Россия перед лицом демографических вызовов». М., 2009.
19. Измеров Н. Ф. Сегодня и завтра медицины труда // Медицина труда и пром. экология. 2003. № 5. С. 1–6.
20. Измеров Н. Ф. Здоровье трудоспособного населения России // Медицина труда и пром. экология. 2005. № 11. С. 3–9.
21. Измеров Н. Ф., Сквирская Г. П. Социальная ответственность работодателя за здоровье работающих и роль медицины труда в современных условиях // Медицина труда и пром. экология. 2003. № 12. С. 4–8.
22. Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И., Яковлева Т. П. Современная медико-демографическая ситуация в России // Медицина труда и пром. экология. 2005. № 5. С. 1–8.
23. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. Утверждена Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351.
24. Максимов С. А. Темпы старения и антиоксидантный статус работающих в условиях производственного воздействия ксенобиотиков // Бюл. сибирской медицины. 2007. № 2. С. 110–113.
25. Охрана труда в цифрах и фактах. Направления совершенствования глобальной культуры охраны труда. МОТ, 2003.
26. Рыжак Г. А., Коновалов С. С. Геропротекторы в профилактике возрастной патологии. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004.
27. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
28. Трумель В. В. Здоровье работающего населения Российской Федерации // Медицина труда и пром. экология. 2002. № 12. С. 4–8.
29. Хавинсон В. Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.
30. Шевкун И. Г. Гигиеническая оценка условий труда водителей пассажирского автотранспорта и меры профилактики (на примере Ростовской области): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2009.
31. Bashkireva A. S. Effects of the occupational activity on the aging of truck-drivers // IV Congress of the Clinical Section, European Region, International Association of Gerontology.

Evidence-based medicine in the elderly: Abstracts and programme. Helsinki, 1998. P. 24–25.

32. *Bashkireva A. S.* The mental and physical work capacity evaluation in the aging lorry-drivers population: IV European Congress of Gerontology. Aging in Europe European Aging. Abstracts. Berlin // Gerontologie und Geriatrie. B. 32, Suppl. 2. 1999a. P. II/224.

33. *Bashkireva A. S.* The automation of individual biological age evaluation and its management in occupational health services // International Symposium on Occupational Health for Europeans: Abstracts. FIOH, Helsinki, 1999b. P. 71.

34. *Bashkireva A. S.* The «Biological Age on Physical Work Capacity» model in premature ageing diagnosis and prevention: 2nd European congress on biogerontology. From Molecules to Humans: Abstracts // Adv. Geront. 2000. Vol. 5. P. 35.

35. *Bashkireva A. S., Amirov N. Kh.* Aging, mental and physical work capacity of the truck-drivers: II International ICOH Conference on Aging and work. Work ability of elderly workers: A challenge for occupational health. Book of Abstracts. Elsinore, Denmark, 1998. P. 56.

36. *Bashkireva A. S., Khavinson V. Kh., Morozov V. G.* The premature aging diagnosis and correction in the working population: 26th International Congress on Occupational Health. Healthy Worker, Healthy Work-place: A New Millennium. Abstracts. Singapore, 2000. P. 568.

37. *Brouwer W. H., Ponds R. W.* Driving competence in older persons // Disabil. Rehabil. 1994. Vol. 16. № 3. P. 149–161.

38. *Brouwer W. H., Waterink W., Van Wolfelaar P. C., Rothengatter T.* Divided attention in experienced young and older drivers: lane-tracking and visual analysis in a dynamic driving simulator // Hum. Factors. 1991. Vol. 33. № 5. P. 573–582.

39. *Carr D. B.* The older adult driver // Amer. Fam. Physiol. 2000. Vol. 61. № 1. P. 141–146, 148.

40. *Colsher P. L., Wallace R. B.* Geriatric assessment and driver functioning // Clin. Geriat. Med. 1993. Vol. 9. № 2. P. 365–375.

41. *Eastman H. V.* New Zealand's ageing drivers // N. Z. Med. J. 2000. Vol. 113. № 1109. P. 175–176.

42. *Graca J. L.* Driving and aging // Clin. Geriat. Med. 1986. Vol. 2. № 3. P. 577–589.

43. *Jenkinson M. L.* New Zealand's ageing drivers // N. Z. Med. J. 2000. Vol. 113. № 1109. P. 175–176.

44. *Koh D., Ong C. N., Phoon W. O.* Effects of ageing on taxi driving // Ann. Acad. Med. Singapore. 1987. Vol. 16. № 1. P. 106–109.

45. *Korteling J. E.* Perception-response speed and driving capabilities of brain-damaged and older drivers // Hum. Factors. 1990. Vol. 32. № 1. P. 95–108.

46. *Lerner N.* Giving the older driver enough perception-reaction time // Exp. Aging Res. 1994. Vol. 20. № 1. P. 25–33.

47. *Marottoli R. A.* The physician's role in the assessment of older drivers // Amer. Fam. Physiol. 2000. Vol. 61. № 1. P. 39–42.

48. *Marottoli R. A., Drickamer M. A.* Psychomotor mobility and the elderly driver // Clin. Geriat. Med. 1993. Vol. 9. № 2. P. 403–411.

49. *Mathey F. J.* Traffic-related mobility in the elderly // Z. Geront. 1983. Vol. 16. № 6. P. 284–289.

50. *McKnight A. J., McKnight A. S.* Multivariate analysis of age-related driver ability and performance deficits // Accid. Anal. Prev. 1999. Vol. 31. № 5. P. 445–454.

51. *Morgan R., King D.* The older driver — a review // Postgrad. Med. J. 1995. Vol. 71. № 839. P. 525–528.

52. *O'Neill D.* Physicians, elderly drivers, and dementia // Lancet. 1992. Vol. 339. № 8784. P. 41–43.

53. *Owsley C.* Clinical and research issues on older drivers: future directions // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 1997. Vol. 11. Suppl. 1. P. 3–7.

54. *Owsley C., Ball K., Sloane M. E.* et al. Visual/cognitive correlates of vehicle accidents in older drivers // Psychol. Aging. 1991. Vol. 6. № 3. P. 403–415.

55. *Quillian W. C., Cox D. J., Kovatchev B. P., Phillips C.* The effects of age and alcohol intoxication on simulated driving performance, awareness and self-restraint // Age. Aging. 1999. Vol. 28. № 1. P. 59–66.

56. *Rehm C. G., Ross S. E.* Elderly drivers involved in road crashes: a profile // Amer. Surg. 1995. Vol. 61. № 5. P. 435–437.

57. *Reuben D. B., Silliman R. A., Traines M.* The aging driver. Medicine, policy, and ethics // J. Amer. Geriat. Soc. 1988. Vol. 36. № 12. P. 1135–1142.

58. *Sidorenko A., Andrews G.* United Nations leads research agenda on aging for the XXI century // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 7–13.

59. *Underwood M.* The older driver. Clinical assessment and injury prevention // Arch. intern. Med. 1992. Vol. 152. № 4. P. 735–740.

60. *Voelker R.* Crash risk among older drivers studied // J.A.M.A. 1999. Vol. 282. № 17. P. 1610–1611.

61. *Wallace R. B.* Cognitive change, medical illness, and crash risk among older drivers: an epidemiological consideration // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 1997. Vol. 11. Suppl. 1. P. 31–37.

62. *Waller P.F.* The older driver // Hum. Factors. 1991. Vol. 33. № 5. P. 499–505.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 30–39

A. S. Bashkireva

THE DEMOGRAPHIC AND PROFESSIONAL RISKS OF DEPOPULATION OF THE RUSSIAN LABOR FORCES (ANALYTICAL REVIEW)

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: angel_darina@mail.ru

The comparative analysis of the aging process of population in the context of demographic transition was represented in this article. The values of the basic medico-demographic indices of aging population for Russia and developed countries were identified. The results of the United Nations forecasts, probabilistic prognosis of quantity and age-gender structure for the Russian population were analyzed. The state of demographic trouble in Russia was convincingly shown. Special attention was given to the examination of the demographic and professional risks of a reduction in the population at the working ages, to an increase in the demographic load on the labor forces. The need for further studies was proven, dedicated to the use of geroprotectors and contemporary gerontotechnologies as means and methods of the prevention of premature work ability reduction, retarding of the aging processes of the worker's organism, decrease in the level of mortality and increase in the professional longevity.

Key words: *demography, aging population, mortality, depopulation, demographic risks, gender differences, labor resources, coefficient of demographic load, professional risks, accelerated aging*

А. Д. Калужский

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА: ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ОРГАНИЗМА

Научно-производственное предприятие «ЭЛИИС», 199048 Санкт-Петербург, В. О., 13-я линия, 66; e-mail: elis@mail.ru

В работе рассматривается вопрос прогнозирования состояния здоровья человека на основе системного подхода к его организму, приводится система показателей, предлагается метод оценки прогноза эффективности работы организма, даются основные соотношения для расчета.

Ключевые слова: системный анализ, системный подход, информационное обеспечение, эффективность лечения, система показателей, прогноз, здоровье, самооценка здоровья

Постановка задачи. Прогнозирование уровня здоровья человека и прогноз эффективности работы его организма являются продолжением изучения проблемы подхода к организму человека как к большой системе [2, 9] с применением системных методов разработки количественной оценки качества его функционирования. Этому посвящено несколько работ [5–7], где предлагается метод расчета эффективности состояния организма в период обращения пациента в лечебное учреждение при плановом осмотре врачами нескольких специализаций. В то же время, не менее актуальным является прогнозирование состояния организма индивида на некоторый период времени, прогноз эффективности его работы при имеющихся заболеваниях с учетом присущих данному индивиду конкретных факторов и обстоятельств. Эта проблема встречается довольно часто при решении самых разных задач, в числе которых:

- оценка индивидом перспективы состояния своего здоровья из-за имеющихся заболеваний и психологического настроения, отношения к состоянию своего здоровья;

- оценка индивидом перспективы состояния своего здоровья при предстоящем изменении образа жизни (командировка, спортивные соревнования и т. п.);

- расчет эффективности работы организма индивида при нахождении в экстремальных условиях;

- оценка руководителем влияния на здоровье сотрудника предоставляемых ему условий труда и отдыха: лечение, питание, проживание и т. п. (например, при работе индивида в отдаленных районах);

- прогноз эффективности выполнения работником своих должностных обязанностей и пр.

Современные информационные технологии, при рассмотрении организма человека как сложной иерархической системы и использовании системного подхода к оценке организма человека [2, 8], позволяют решить эту задачу. Исходной величиной при расчете прогноза эффективности работы организма является величина эффективности его работы, определенная по результатам планового осмотра. В настоящем сообщении предпринята попытка разработки количественной оценки прогноза эффективности работы организма человека на основе учета наследственных и хронических заболеваний, самооценки, условий работы, питания, отдыха и т. д.

Основные показатели. Прогнозирование (улучшение или ухудшение в некоторой перспективе) уровня здоровья, работы подсистем организма и организма в целом определяется как величиной эффективности работы подсистем организма ($\gamma_{\text{РПО}}$) к моменту прогноза, так и длительно действующими факторами (показателями); одни из них либо не меняются, либо медленно меняются в течение жизни индивида (наследственные, хронические заболевания), другие могут быть изменены (условия труда, питание и пр.) и соответствующим образом в краткосрочной или среднесрочной перспективе повлиять на здоровье индивида.

Первая группа показателей: медицинская история индивида — хронические заболевания, травмы и т. п.; наследственные заболевания индивида — те, которыми страдали его ближайшие родственники двух предыдущих поколений (сведений о более далеких предках, как правило, не имеется); индивидуальные данные — рост, масса, возраст и т. п. Вторая группа показателей: самооценка индивидом состояния своего здоровья; уровень комфортности жизни — питание, условия труда и отдыха и пр.

Рассмотрим содержание групп показателей более подробно.

1. Группа наследственных заболеваний (НЗ) — интегральный показатель $\gamma_{\text{Н}}$, характеризующий

уровень влияния G_H наследственности (заболеваний каждого из близких родственников индивида).

2. Группа последствий травм, хронических заболеваний (ТХЗ) — интегральный показатель γ_3 , характеризующий уровень влияния G_3 каждого хронического заболевания индивида; к этой группе относится также показатель, характеризующий степень отклонения индекса массы тела (ИМТ) индивида от нормы.

Примечание. Индивидуальные данные (ИД) индивида удобно формировать отдельной таблицей, где фиксируется возраст, масса тела и др.

3. Группа самооценки здоровья (СЗ) — показатель $\gamma_{СЗ}$, характеризующий величину самооценки индивидом состояния своего здоровья, определяемая коэффициентом $G_{СЗ}$.

4. Группа показателей уровня комфортности жизни индивидуума (УКЖ) — интегральный показатель $\gamma_{УКЖ}$, характеризующий уровень воздействия неблагоприятных факторов (отсутствия вредных условий труда), питания, бытовых условий индивидуума, уровень его эмоционального состояния и определяемый коэффициентом $G_{КЖ}$; показатель УКЖ включает подгруппы комфортности работы, пригодности условий проживания и психоэмоциональной самооценки (уровень комфортности самоощущения, востребованности) на момент расчета; эти факторы могут быть представлены в виде трех подгрупп показателей: комфортности работы (КР) $\gamma_{КР}$, пригодности условий проживания (ПУП) $\gamma_{ПУП}$ и психоэмоциональной самооценки (ПЭС) $\gamma_{ПЭС}$.

При рассмотрении показателей работы организма и методик их расчета необходимо заметить, что прогноз эффективности работы организма основан на данных индивида к моменту расчета и справедлив на промежуток времени, характеризующий отсутствием «резких скачков» в жизни индивида, что сформулировано ниже в *Ограничении 1*. Если по результатам расчета индивидуум сочтет возможным и необходимым изменить какие-либо показатели, например, условия жизни, то процедуру расчета следует повторить по предполагаемым индивидом показателям.

Ограничение 1. Рассматриваемый прогноз распространяется на период отклонения величин показателей, на основании которых проводился расчет эффективности работы организма индивида $\gamma_{РПО}$, не превышало 30% в любую сторону (например, внезапная смена места жительства, условия работы, обнаружения заболеваний, требующих неотложного медицинского вмешательства).

По поводу влияния каждой из составляющих прогноза работы организма индивида, учитывая *Ограничение 1*, сделаем следующее замечание.

Наличие наследственных заболеваний индивида, так же как и наличие травм, хронических заболеваний, не соответствующая норме масса тела могут вести, естественно, лишь к ухудшению эффективности работы организма $\gamma_{РПО}$; при этом, определим, что степень ухудшения $\gamma_{РПО}$ за счет возможных наследственных заболеваний, как правило, не должна превышать 10–15%, а за счет травм и хронических заболеваний — 15–20%, изменение ИМТ учитываются в показателях хронических заболеваний; совпадение заболеваний обеих групп ведет к дополнительному ухудшению прогноза.

Что касается двух последних составляющих, то самооценка, как и условия жизни, играя большую роль в самочувствии человека, отражаясь на уровне его здоровья, могут, вероятно, привести к изменению эффективности работы его организма на величину не более чем на 15% в ту или иную сторону.

Приведенные соображения требуют введения коэффициентов влияния G_m , являющихся функцией γ_m и характеризующих степень влияния каждой m -й группы показателей на величину $\gamma_{РПО}$.

Методика оценки. Общие соотношения. Расчет прогноза эффективности работы подсистем организма (ПРПО) проводится с использованием аппарата количественной оценки на основе метода «дискретного синтеза» с элементами теории нечетких множеств: метод «дискретного синтеза» [7, 8] предусматривает формирование целевой функции, адекватной поставленной задаче, и описание объекта (организма человека) рядом показателей, характеризующих его всесторонне с точки зрения поставленной цели, в то время как теория Л. Заде [4] позволяет трансформировать высказывания с качественной оценкой в конкретные числовые величины в заданном числовом интервале.

Для расчета эффективности систем используются, как правило, следующие основные соотношения [7].

1. Эффективность системы $\gamma_C = [0; 1]$, представляющей собой совокупность M подсистем, рассчитывается по формуле:

$$\gamma = \sum \beta_m \gamma_m, \quad (1)$$

где β_m , γ_m — весовые коэффициенты, величины эффективности m подсистем ($m = [1; M]$) системы.

2. Эффективность k -й подсистемы $\gamma_k = [0; 1]$, характеризующаяся рядом показателей, рассчитывается по формуле:

$$\gamma_k = \sum \beta_i \eta_i, \quad (2)$$

где β_i, η_i — весовые коэффициенты, коэффициенты успеха i -го показателя k -й подсистемы (группы показателей).

3. Коэффициенты успеха $\eta_i = [0; 1]$ определяются соотношениями:

$$\eta_i = 1 - \alpha_{i_{\text{мин}}} / \alpha_i; \eta_i = 1 - \alpha_i / \alpha_{i_{\text{макс}}}, \quad (3)$$

где $\alpha_{i_{\text{мин}}}, \alpha_{i_{\text{макс}}}$ — минимальная, максимальная (но всегда наилучшая) величина i -го показателя.

Отметим, что $\beta_i = [0; 1]$, причем сумма весовых коэффициентов в пределах одной группы показателей должна быть равна единице, то есть

$$\sum \beta_i = 1. \quad (4)$$

4. Величины α_i определяются либо в результате непосредственной оценки, числа (например, масса тела, рост), либо, как указано выше, путем трансформации высказываний (качественная оценка) в конкретные числовые величины [4]. Под высказываниями понимается качественная оценка явления, состоящая из основных высказываний типа: не влияет, слабо влияет, средне влияет, сильно влияет, очень сильно влияет и дополнительных высказываний (не очень влияет, сильнее слабого влияет, сильнее среднего влияет, сильнее сильного влияет).

Что касается вида целевой функции — функции эффективности, то для описания физической модели обычно используют соотношение (1); однако, когда физическая сущность процесса требует нелинейной оценки эффективности (подчеркивания или уменьшения функции на тех или иных интервалах аргумента), в практике системного подхода достаточно часто используют функцию позинома — нелинейную оценку, предложенную Р. Даффиним и др. [1]:

$$\gamma = \eta^\xi. \quad (5)$$

Некоторые особенности оценки систем в применении к организму человека. Организм человека является, как отмечалось, системой иерархической, что подразумевает структуру ее построения в виде ряда подсистем (подсистемы 1-го уровня), каждая (или некоторые) из которых, в свою очередь, представляют собой совокупность подсистем 2-го уровня и так далее до тех пор, пока подсистему n -го уровня — в соответствии с поставленной при расчете целью (целевой функцией) — не потребуются характеризовать конкретными показателями.

Величина эффективности работы системы «организм—совокупность всех его подсистем $\gamma_{\text{РПО}}$ » в соответствии с (1) определяется как сумма величин эффективности работы каждой его n -й подсистемы $\gamma_{\text{РПО}_n}$ (подсистемы 1-го уровня) следующим образом:

$$\gamma_{\text{РПО}} = \sum \beta_n \cdot \gamma_{\text{РПО}_n}. \quad (6)$$

Каждая n -я подсистема может рассматриваться в целом (когда специалисту для оценки работы системы не требуется детализация), а также как совокупность нескольких подсистем (подсистемы 2-го уровня, например подсистемы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): желудок, кишечник, печень и т. д., обследуемые, как правило, автономно).

При рассмотрении подсистемы в целом эффективность ее работы, в соответствии с (2), характеризуется рядом конкретных показателей α_i (например, при осмотре сердечно-сосудистой системы при относительно здоровом сердце, возможно, достаточно рассмотрения ЭКГ, анализа крови и общей оценки врача); в таком случае $\gamma_{\text{РПО}_n}$ определяется соотношением:

$$\gamma_{\text{РПО}_n} = \sum \beta_i \cdot \eta_i, \quad (7)$$

где β_i — весовые коэффициенты i -го показателя, η_i — коэффициенты успеха i -го показателя α_i .

При рассмотрении подсистемы 1-го уровня (например, ЖКТ) — как совокупности нескольких подсистем — величина эффективности ее работы $\gamma_{\text{РПО}_1}$ ($\gamma_{\text{ЖКТ}}$) определяется как сумма величин эффективности работы каждой его подсистемы 2-го уровня $\gamma_{\text{РПО}_2}$ и определяется следующим образом:

$$\gamma_{\text{РПО}_1} = \sum \beta_2 \cdot \gamma_{\text{РПО}_2}. \quad (8)$$

Соответственно, каждая подсистема 2-го уровня также может рассматриваться в целом, а также как совокупность нескольких подсистем и так далее до момента, когда специалист сочтет дальнейшую детализацию излишней; в этом случае эффективность работы подсистемы наиболее низкого уровня будет характеризоваться рядом конкретных показателей α_i . В общем случае эффективность работы подсистемы n -го уровня $\gamma_{\text{РПО}_n}$ определяется как

$$\gamma_{\text{РПО}_n} = \sum \beta_{n-1} \cdot \gamma_{\text{РПО}_{n-1}}. \quad (9)$$

Аппарат расчета эффективности. Расчет эффективности ПРПО. Разработка метода расчета основывается на том, что, как отмечалось выше, исходной величиной при расчете прогноза эффективности работы организма является величина эффективности его работы $\gamma_{\text{РПО}}$. Величина $\gamma_{\text{РПО}}$ должна корректироваться в зависимости от ряда факторов, определяемых коэффициентами влияния G_m и являющихся функцией коэффициентов эффективности γ_m . Базируясь на сказанном, соотношение для оценки прогноза эффективности работы подсистем организма $\gamma_{\text{ПРПО}}$ должно учитывать еще ряд обстоятельств, в том числе:

— значение $\gamma_{\text{РПО}}$ при изменении коэффициентов влияния G_m может как увеличиваться, так и уменьшаться в соответствии с изменением G_m ;

— значение коэффициентов влияния G_m всегда положительное и лежит в определенных интервалах;

— значение $\gamma_{\text{РПО}}$ не должно меняться при отсутствии влияния всех групп показателей, то есть при $G_m=1$ (для всех m) $\gamma_{\text{РПО}}=\gamma_{\text{РПО}}$.

Учитывая эти обстоятельства, выражение для расчета прогноза эффективности РПО может быть записано в виде:

$$\gamma_{\text{РПО}}=(\gamma_{\text{РПО}})^{1/G_H \cdot G_3 \cdot G_{\text{СЗ}} \cdot G_{\text{УКЖ}}}, \quad (10)$$

где $G_H, G_3, G_{\text{СЗ}}, G_{\text{УКЖ}}$ — коэффициенты влияния групп НЗ, ТХЗ, СЗ, УКЖ, соответственно.

Отметим, что приведенные выше соображения по поводу влияния каждой из составляющих прогноза работы организма индивида и анализ значений выражения (5), данных в табл. 1, определяют интервалы изменения величин коэффициентов влияния G_m :

$$G_H=[0,5; 1,0]; G_3=[0,6; 1,0]; G_{\text{СЗ}}, G_{\text{УКЖ}}=[0,4; 1,6].$$

Анализ формулы (6) показывает, что при отсутствии каких-либо влияний на эффективность работы организма, то есть при $G_H=G_3=G_{\text{СЗ}}=G_{\text{УКЖ}}=1$ $\gamma_{\text{РПО}}=\gamma_{\text{РПО}}$, то есть изменения эффективности работы организма не предвидится, все показатели стабильны; в то же время, если наследственные и хронические заболевания у индивида отсутствуют ($G_H=G_3=1$), то положительная самооценка здоровья и ожидаемая комфортность жизни ($G_{\text{СЗ}}, G_{\text{УКЖ}}>1$) приводят к положительному прогнозу — $\gamma_{\text{РПО}}>\gamma_{\text{РПО}}$, наличие заболеваний и других факторов, приводящих к снижению G_m , ведет к уменьшению $\gamma_{\text{РПО}}$, к ухудшению прогноза. Пояснение сказанного можно найти в табл. 1, откуда следует, что если значения показателя функции $(\gamma_{\text{РПО}})^{1/G_H \cdot G_3 \cdot G_{\text{СЗ}} \cdot G_{\text{УКЖ}}}>1$, то есть произведение $(G_H \cdot G_3 \cdot G_{\text{СЗ}} \cdot G_{\text{УКЖ}})<1$, то прогноз отрицательный, то есть $\gamma_{\text{РПО}}<\gamma_{\text{РПО}}$, и наоборот.

При $G_i=G_{\text{мин}}: \prod G_{\text{мин}}=0,048, 1/\prod G_{\text{мин}}=20$, соответственно, $\gamma_{\text{РПО}}=(\gamma_{\text{РПО}})^{20}$, откуда следует, что при совпадении крайне неблагоприятных факторов уже при $\gamma_{\text{РПО}}<0,7$ величина $\gamma_{\text{РПО}}$ стремится к нулю.

При $G_i=G_{\text{макс}}: \prod G_{\text{макс}}=2,56, 1/\prod G_{\text{макс}}=0,39$, соответственно, $\gamma_{\text{РПО}}=(\gamma_{\text{РПО}})^{0,39}$, откуда следует, что при совпадении наилучших факторов даже при малых значениях $\gamma_{\text{РПО}}$ величина $\gamma_{\text{РПО}}>0,35$.

Каждый из коэффициентов $G_m=[G_{\text{мин}}; G_{\text{макс}}]$ является, как отмечалось, функцией γ_m , то есть определяется величинами эффективности γ_m соответствующих групп показателей прогнозирования работы организма; учитывая, что $\gamma_{\text{мин}}=0$, а $\gamma_{\text{макс}}=1$ и G_m линейно увеличивается с ростом γ_m (то есть функция имеет вид $G_m=G_{\text{мин}}+k \cdot \gamma_m$), выражение для расчета G_m будет иметь вид:

$$G_m=G_{\text{мин}}+(G_{\text{макс}}-G_{\text{мин}}) \cdot \gamma_m. \quad (11)$$

Таким образом, для определения величины $\gamma_{\text{РПО}}$ по соотношениям (10), (11) необходимо найти значения величин $\gamma_m: \gamma_H, \gamma_3, \gamma_{\text{СЗ}}, \gamma_{\text{УКЖ}}$.

Группа наследственных заболеваний индивида. К группе НЗ относятся заболевания близких родственников (БР) индивида: бабушки, дедушки (со стороны матери и отца), мать и отец, родные братья и сестры. НЗ увеличивают риск появления аналогичных заболеваний у индивида и влияют на степень проявления хронических заболеваний, ухудшая, тем самым, прогноз уровня его здоровья. Степень влияния НЗ на уровень здоровья индивида изменяется в зависимости от «уровня близости» БР и формы проявления его болезни (длительное заболевание или летальный исход вследствие заболевания); в табл. 2 предлагается вариант оценки степени влияния НЗ на величину эффективности показателей НЗ γ_H и на величину эффективности показателей ТХЗ γ_3 .

Расчет эффективности группы показателей НЗ. Величина коэффициента влияния показателей НЗ G_H в соответствии с формулой (11) и интервалом допустимых значений $G_H=[0,5; 1]$ определяется следующим соотношением:

$$G_H=0,5+0,5\gamma_H. \quad (12)$$

Расчет величины коэффициента эффективности γ_H (характеризующей снижение $\gamma_{\text{РПО}}$ за счет влияния НЗ) проводится по формулам (4) и (2) с учетом того, что весовые показатели заболеваний БР равны между собой и определяются с учетом (3) как $\beta_i=1/I$, где β_i — весовой показатель i -го заболевания БР, I — число заболеваний. Величины

Таблица 1

Значения позиномиальной функции $\gamma=\eta^\xi$

ξ	η	0	0,05	0,1	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,75	0,8	0,9	0,95	0,98	1
0,5	$\gamma=\eta^{0,5}$	0	0,25	0,33	0,45	0,5	0,54	0,61	0,7	0,76	0,83	0,85	0,9	0,95	—	—	1
5	$\gamma=\eta^5$	0	—	—	—	—	—	0,01	0,04	0,09	0,16	0,25	0,3	0,55	0,8	0,9	1

Оценка степени влияния НЗ на эффективность работы организма индивида (группы НЗ и ТХЗ)

Степень родства	Форма патологии	Оценка степени влияния, %		Примечание
		на НЗ	на ТХЗ	
Сестра, брат	болезнь	слабо	10	
Бабушка, дедушка	болезнь	средне	20	
Бабушка, дедушка	смерть	сильнее среднего	30	
Мать, отец	болезнь	сильно	40	
Мать, отец	смерть	очень сильно	50	

показателей НЗ α_i определяются в соответствии с табл. 2 (прографика 3), как указано выше, путем соответствия каждого высказывания определенному числу, лежащему в интервале значений $[0; 4]$. Таким образом, значение эффективности группы НЗ γ_H определяется как

$$\gamma_H = \sum \beta_i \cdot \eta_i = 1/I \cdot \sum \eta_i \quad (13)$$

Расчет эффективности группы показателей ТХЗ. Величина коэффициента влияния показателей ТХЗ G_3 в соответствии с формулой (7) и интервалом допустимых значений $G_H = [0,8; 1]$ определяется следующим соотношением:

$$G_3 = 0,6 + 0,4\gamma_3 \quad (14)$$

Расчет величины коэффициента эффективности γ_3 (характеризующей снижение $\gamma_{\text{ПРПО}}$ за счет влияния ТХЗ) проводится по формулам (4) и (2) с учетом следующих соображений:

– уровень тяжести заболевания (насколько оно серьезно — по оценке врача) для данного индивида (путем высказываний — см. п. 3, с. 42, характеризующих степень тяжести заболевания);

– уровень важности, степень влияния данного заболевания на индивида по сравнению с другими заболеваниями группы ТХЗ (путем высказываний — см. п. 3, с. 42, характеризующих степень важности заболевания);

– наличие совпадающих заболеваний групп ТХЗ и НЗ.

Величины показателей ТХЗ α_i определяются, как указано выше, путем соответствия каждого высказывания врача определенному числу, лежащему в интервале значений $[0; 4]$.

Величины весовых коэффициентов β_i каждого заболевания группы ТХЗ должны быть тем меньше, чем больше коэффициент влияния V_i ($V_i \in [0; 4]$) каждого из них; соответственно, значение β_i , учитывая интервал изменения V_i и соотношение (3), определится следующими формулами:

$$\kappa_i = 1 - V_i/4, \quad (15)$$

$$\beta_i = (1/\sum \kappa_i) \cdot \kappa_i, \quad (16)$$

где κ_i — промежуточный коэффициент i -й составляющей ТХЗ.

Степень снижения уровня прогноза ПРПО при совпадении заболеваний групп ТХЗ и НЗ характеризуется коэффициентом r_i , который определяется в соответствии с табл. 2 (прографика 4).

Таким образом, значение коэффициента эффективности группы ТХЗ γ_3 определяется как

$$\gamma_3 = \sum (\beta_i \cdot \eta_i) \cdot r_i + \sum (\beta_j \cdot \eta_j), \quad (17)$$

где $i = [1; I]$, где I — число заболеваний, имеющих аналоги у БР; $j = [1; J]$, где J — число заболеваний, не имеющих аналогов у БР; β_i, β_j — весовые коэффициенты заболеваний, определяемые по формулам (9); η_i, η_j — коэффициенты успеха, определяемые формулой (4); $r_i = [1; 0,5]$ — коэффициент наследственности (степень уменьшения коэффициента эффективности хронических заболеваний вследствие совпадения с заболеваниями БР), $r_i = 1$, при отсутствии совпадений, $r_i = 0,5$ — при очень сильном влиянии совпадений.

Примечание. При наличии болезни, совпадающей с одним из хронических заболеваний, у двух и более БР, r_i уменьшается на 0,1 по отношению к минимальному значению r_i совпадающих заболеваний (см. табл. 2) при добавлении заболевания каждого следующего БР.

Что касается показателя ИД (возраст, рост, масса тела), который является одной из составляющих группы ТХЗ, то отметим, что его расчет проводится в части определения ИМТ, возраст индивида учитывается врачом при определении α_i . Величина коэффициента успеха ИМТ $\eta_{\text{ИД}}$ определяется показателем $\alpha_{\text{ИД}}$. Значение $\alpha_{\text{ИД}}$, в свою очередь, определяется величиной ИМТ, рассчитанной по формуле:

$$\alpha_{\text{ИД}} = M/P^2, \quad (18)$$

где M — масса тела (кг), P — рост (м) индивида.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценка ИМТ должна соответствовать следующим характеристикам: $18,5 < \text{ИМТ} < 24,9$ — отлич-

но; $25 \leq \text{ИМТ} \leq 30$ — целесообразно похудеть; $\text{ИМТ} > 30$ — риск сердечно-сосудистых заболеваний, то есть величина $\alpha_{\text{ИД}}$ лежит в интервале [18,5; 24,9]. Таким образом, расчет величины $\eta_{\text{ИМТ}}$ проводится по соотношению (3), где $\alpha_{\text{ИМТ}}^{\text{мин}} = 18,5$ при $\alpha_{\text{ИМТ}} > 24,9$; $\alpha_{\text{ИМТ}}^{\text{макс}} = 24,9$ при $\alpha_{\text{ИМТ}} < 18,5$.

Расчет показателя самооценки здоровья. Величина коэффициента влияния показателей самооценки здоровья — $G_{\text{СЗ}}$ — в соответствии с формулой (11) и интервалом допустимых значений $G_{\text{СЗ}} = [0,4; 1,6]$ определяется следующим соотношением:

$$G_{\text{СЗ}} = 0,4 + 1,2\gamma_{\text{СЗ}} \quad (19)$$

Величина коэффициента эффективности $\gamma_{\text{СЗ}}$ определяется величиной показателя $\alpha_{\text{СЗ}}$. Величина показателя $\alpha_{\text{СЗ}}$, в свою очередь, определяется оценкой пациентом состояния своего здоровья в данный момент времени путем высказываний (см. п. 3, с. 42) с последующим их переводом в определенное число, лежащее в интервале значений [0; 4]; величина коэффициента успеха $\eta_{\text{СЗ}}$ рассчитывается по формуле (4). Что касается вида функции $\gamma_{\text{СЗ}}$, то, поскольку с изменением самооценки $\alpha_{\text{СЗ}}$ (и, соответственно, коэффициента успеха $\eta_{\text{СЗ}}$) уровень здоровья изменяется непропорционально (не столь быстро), для расчета величины $\gamma_{\text{СЗ}}$ может быть использована функция (5) при $\xi = 0,5$, которая имеет вид:

$$\gamma_{\text{СЗ}} = (\beta \cdot \eta_{\text{СЗ}})^{0,5} \quad (20)$$

Отметим, что в (12) величина $\beta = 1$, так как в группе СЗ имеется только одна составляющая.

Расчет эффективности группы показателей УКЖ. Величина коэффициента влияния показателей УКЖ $G_{\text{УКЖ}}$ в соответствии с формулой (11) и интервалом допустимых значений $G_{\text{УКЖ}} = [0,4; 1,6]$ определяется следующим соотношением:

$$G_{\text{УКЖ}} = 0,4 + 1,2\gamma_{\text{УКЖ}} \quad (21)$$

Величина $\gamma_{\text{УКЖ}}$ определяется, как указывалось, коэффициентами эффективности подгрупп отсутствия воздействия неблагоприятных факторов (НФ) комфортности работы (КР) $\gamma_{\text{НФ}}$, уровня пригодности условий проживания (ПУП) $\gamma_{\text{ПУП}}$, уровня психоэмоциональной самооценки (ПЭС) $\gamma_{\text{ПЭС}}$. Однако учитывая, что (аналогично $\gamma_{\text{СЗ}}$) с увеличением УКЖ уровень здоровья увеличивается непропорционально (не столь быстро), для расчета величины $\gamma_{\text{СЗ}}$ может быть использована функция (5) при $\xi = 0,5$, то есть:

$$\gamma_{\text{УКЖ}} = (\sum \beta_i \cdot \gamma_i)^{0,5} \quad (22)$$

где β_i и γ_i — весовые коэффициенты и величины эффективности соответствующих составляющих УКЖ.

В развернутом виде выражение (22) принимает вид:

$$\gamma_{\text{УКЖ}} = (\beta_{\text{НФ}} \cdot \gamma_{\text{НФ}} + \beta_{\text{ПУП}} \cdot \gamma_{\text{ПУП}} + \beta_{\text{ПЭС}} \cdot \gamma_{\text{ПЭС}})^{0,5} \quad (23)$$

Величина $\gamma_{\text{НФ}}$, в свою очередь, определяется уровнем отсутствия воздействия НФ_i (отсутствие электромагнитного излучения, безопасность работы с компьютером и т. п.) и записывается как

$$\gamma_{\text{НФ}} = \sum \beta_i \cdot \eta_i \quad (24)$$

где β_i , η_i — весовые коэффициенты и коэффициенты успеха соответствующих показателей, характеризующих отсутствие вредных для здоровья человека воздействий.

Величина $\gamma_{\text{ПУП}}$ определяется показателями, характеризующими условия проживания пациента ПУП_i: характеристика квартиры, удобства, питание, наличие дачи и т. п., и записывается как

$$\gamma_{\text{ПУП}} = \sum \beta_i \cdot \eta_i \quad (25)$$

где β_i , η_i — весовые коэффициенты и коэффициенты успеха соответствующих показателей.

Величина $\gamma_{\text{ПЭС}}$ определяется комфортностью самоощущения (КС) пациента и уровнем его востребованности (В). Первая составляющая предполагает, в частности, оценку пациентом уважения членами семьи, сотрудниками на работе, друзьями и т. д.; вторая составляющая предполагает оценку пациентом своей необходимости тем же группам. Соотношение для определения $\gamma_{\text{ПЭС}}$ записывается как

$$\gamma_{\text{ПЭС}} = \beta_{\text{КС}} \cdot \eta_{\text{КС}} + \beta_{\text{В}} \cdot \eta_{\text{В}} \quad (26)$$

где β , η — весовые коэффициенты и коэффициенты успеха соответствующих показателей.

Коэффициенты успеха η_i подгрупп КР, ПУП и ПЭС определяются величинами соответствующих показателей α_i и рассчитываются по формуле (4).

Весовые коэффициенты β_i показателей подгрупп и подгрупп в группе определяются пациентом в зависимости от его отношения к тому или иному фактору. Некоторое исключение составляют весовые коэффициенты показателей неблагоприятных факторов, которые, по нашему мнению, должны определяться специалистом по их воздействию на организм человека. В то же время, для некоторых пациентов, особенно зрелого возраста, определение весовых коэффициентов по заданным правилам может быть затруднительно. Для упрощения этого процесса может быть предложен вариант, когда от пациента требуется только определение процента важности каждого показателя в

соответствующей подгруппе и группе, после чего с помощью процедуры нормирования определяются величины весовых коэффициентов.

Выводы

Рассмотренный подход и приведенные соотношения для расчета прогноза эффективности работы организма человека позволяют получить величину ожидаемого изменения уровня здоровья человека, определить причины изменения и в случае негативного прогноза принять меры для его смягчения.

Возможность количественной оценки прогноза состояния здоровья позволяет индивидууму принять оптимальное решение при перспективе перемен в образе жизни, работе, желании достичь определенной цели.

Прогноз эффективности работы организма индивидуума целесообразно использовать в задаче расчета эффективности работы эргатических систем (система, составным элементом которой является человек: корабль, атомная электростанция и пр.) в части расчета эффективности выполнения индивидом своих должностных обязанностей, что является, в ряде случаев, определяющим в работе сложной системы.

Анализ проведенных расчетов прогноза работы организма пациента, демонстрируя наглядно (в цифрах) перспективы изменения уровня его здоровья, стимулирует более внимательное отношение пациента к своему здоровью.

Заметим, что при высокой эффективности работы организма отрицательное влияние наследственных и хронических заболеваний сказывается не так сильно: так, при значении $\gamma_{РПО} > 0,6 - 0,7$ ухудшение факторов наследственных и хронических заболеваний, склонность к пессимистическим оценкам (в среднем, на 10–15 % каждый) ведет к ухудшению прогноза до 15–20 %; в то же время, при небольшом значении эффективности ($\gamma_{РПО} < 0,5 - 0,6$) ухудшение прогноза может достигать до 50 %.

Наглядность результатов является, по нашему мнению, мощным стимулом для проявления настойчивости пациента в лечении хронических заболеваний, в создании позитивного эмоционального фона, в улучшении питания и т. д.

Внедрение количественной оценки уровня здоровья, прогноза уровня здоровья человека позволяет оценить эффективность применения конкретных методов лечения и лечебных препаратов.

Расчет прогноза эффективности работы организма условного пациента

1. Основные исходные данные

1.1. Идентификационный номер пациента (ИНП): 650123X200208.

Состав ИНП: 65 — класс медицины [3]; следующие 4 цифры — личный номер пациента (ЛНП); буква X; последние 6 цифр — дата заполнения информационного листа.

1.2. Индивидуальные данные пациента: возраст — 57 лет, масса тела — 66 кг, рост — 167 см, индекс массы тела — 23,7.

1.3. Наследственные заболевания близких родственников (БР) — табл. 1.

1.4. Медицинская история пациента: хронические заболевания, травмы и т. п. — табл. 2.

1.5. Уровень самооценки здоровья оценивается пациентом как «средне».

1.6. Уровень комфортности жизни (C_i — процент важности каждого показателя):

а) воздействие неблагоприятных факторов (НФ);

б) работа с компьютером (KP_1) — «средне», $C_1 = 50\%$;

в) воздействие вредных для здоровья излучений (KP_2): «очень хорошо» (излучения практически отсутствуют), $C_2 = 50\%$;

г) пригодность условий проживания пациента (ПУП) — табл. 3;

д) психоэмоциональное состояние пациента — табл. 4;

е) коэффициенты влияния подгрупп УКЖ: $C_{НФ} = 50\%$, $C_{ПУП} = 40\%$, $C_{ПЭС} = 80\%$.

2. Результаты расчета работы подсистем организма (РПО)

Расчет РПО проводился по результатам осмотра и оценки проведенных анализов и обследований врачами 10 специальностей. В результате расчета получена величина эффективности работы организма пациента $\gamma_{РПО} = 0,81$.

3. Расчет прогноза эффективности работы организма

3.1. Расчеты проводились по следующим соотношениям:

$$а) \gamma_{ПРПО} = (\gamma_{РПО})^{1/G_n \cdot G_z \cdot G_{сз} \cdot G_{укж}}$$

$$б) G_m = G_{мин} + (G_{макс} - G_{мин}) \cdot \gamma_m;$$

$$в) \gamma_m = \sum \beta_k \gamma_k;$$

$$г) \gamma_k = \sum \beta_i \eta_i;$$

$$д) \eta_i = 1 - \alpha_i / \alpha_{i_{макс}};$$

Таблица 1

Наследственные заболевания

ИНП 650123X200208

Наименование	Со стороны матери			Со стороны отца			Родные сестры, братья
	мать	бабушка	дедушка	отец	бабушка	дедушка	
Заболевание БР	стенокардия	сведений нет	язвенная болезнь желудка	дерматит	сведений нет	сведений нет	сестра (мигрень)
Если умер БР, то год и причина смерти	жива	сведений нет	сведений нет	инфаркт миокарда	сведений нет	сведений нет	жива

Таблица 2

Медицинская история пациента

Симптом	Оценка врачом тяжести заболевания α_i	Оценка пациентом степени влияния заболевания (V_3)	Примечание
Индекс массы тела	не имеет заболеваний	не влияет	
Дерматит	средней тяжести	слабо влияет	
Мигрень	нетяжелое	средне влияет	
Стенокардия	нетяжелое	слабо влияет	
Нефрит	нетяжелое	слабо влияет	

Таблица 3

Пригодность условий проживания

ИНП 650123X200208

Параметр	α_i	C_i	Примечание
Характеристика квартиры (ПУП ₁)	хорошо	50	
Питание (ПУП ₂)	очень хорошо	50	
Комфортность отдыха (ПУП ₃)	средне	30	

Таблица 4

Психоэмоциональное состояние пациента

ИНП 650123X200208

Наименование параметра	Оценка параметра	C_i	Примечание
Комфортность самочувствия (КС)	средне	60	
Уровень востребованности (В)	плохо	90	

е) оценка показателей α_i и степени влияния путем «высказываний».

3.2. По результатам оценки эффективности РПО и высказываний пациентов расчету подлежат следующие величины:

— коэффициент влияния G_H и коэффициент эффективности γ_H группы наследственных заболеваний (НЗ);

— коэффициент влияния G_3 и коэффициент эффективности γ_3 группы травм и хронических заболеваний (ТХЗ);

— коэффициент влияния G_{C3} и коэффициент эффективности γ_{C3} самооценки здоровья (СЗ) пациентом;

— коэффициент влияния $G_{УКЖ}$ и коэффициент эффективности $\gamma_{УКЖ}$ группы уровня комфортности жизни (УКЖ).

Коэффициенты эффективности γ_m и, соответственно, коэффициенты влияния G_m каждой группы определяются величинами:

— первичных показателей α_i ;

— коэффициентов успеха показателей η_i ;

— эффективности и групп показателей γ_i ;

— весовых коэффициентов показателей и групп показателей β_i .

3.3. Результаты расчета прогноза эффективности РПО пациента даны в табл. 5.

Прогноз эффективности РПО

Группа	Значение γ_i	Значение G_i	$\prod G_i$	$1/\prod G_i$	$\gamma_{РПО}$	$\gamma_{ПРПО}$	Примечание
Наследственные заболевания (НЗ)	0,35	0,68					
Последствия травм, хронических заболеваний (ТХЗ)	0,63	0,85					
Самооценка здоровья (СЗ)	0,7	1,24					
Уровень комфортности жизни (УКЖ)	0,75	1,3					
			0,93	1,08	0,81	0,83	

3.4. Анализ результатов расчета (влияние изменений исходных характеристик на прогноз эффективности РПО при разных значениях эффективности РПО) показывает, что при высоком значении $\gamma_{РПО}$ ($\gamma_{РПО}=0,81$):

– уменьшение γ_i таким образом, что $\prod G_i$ уменьшается в 2 раза, приводит к ухудшению прогноза на 30 % ($\gamma_{ПРПО}=0,6$);

– увеличение γ_i таким образом, что $\prod G_i$ увеличивается в 2 раза, приводит к улучшению прогноза на 15 % ($\gamma_{ПРПО}=0,92$).

При невысоком значении $\gamma_{РПО}$ ($\gamma_{РПО}=0,4$):

– уменьшение γ_i таким образом, что $\prod G_i$ уменьшается в 2 раза, приводит к ухудшению прогноза на 60 % ($\gamma_{ПРПО}=0,17$);

– увеличение γ_i таким образом, что $\prod G_i$ увеличивается в 2 раза, приводит к улучшению прогноза на 40 % ($\gamma_{ПРПО}=0,57$).

Примечание. Уменьшение (увеличение) $\prod G_i$ ориентировочно в 2 раза происходит при уменьшении (увеличении) каждого G_i , в среднем, на 15–20 %.

4. Заключение

При имеющихся наследственных и хронических заболеваниях данному пациенту следует поддерживать работу организма на существующем уровне: допустимо не стремиться к его серьезно-му повышению, поскольку при высоком значении $\gamma_{РПО}$ принятие мер по дальнейшему повышению уровня здоровья не приведёт к существенному его росту; в то же время, если пациент перестанет сле-

дить за своим здоровьем, то, повторим, при имеющихся наследственных и хронических заболеваниях вполне вероятно его серьезное ухудшение.

Необходима концентрация усилий пациента и социологических служб для повышения уровня востребованности пациента; фактор востребованности имеет для него весьма важное значение: повышение уровня востребованности данного пациента вдвое приведёт к увеличению эффективности работы организма на 10–15 %.

Литература

1. Даффин Р., Питерсен Э., Зенер К. Геометрическое программирование. М.: Мир, 1972.
2. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983.
3. Единый кодификатор. Госстандарт России. М.: ИПК изд. стандартов, 2002.
4. Заде Л. А. Основы нового подхода к анализу сложных систем и процессов принятия решений // В сб.: Математика сегодня (пер. с англ.). М.: Знание, 1974. С. 5–48.
5. Калужский А. Д. Количественная оценка состояния здоровья человека. III Международный форум Medsoft–2007 «Медицинские информационные технологии»: Тез. докл. М., 4–6 апреля 2007 г.
6. Калужский А. Д. Об эффективности работы организма человека // Врач и информ. технологии. 2008. № 2. С. 38–42.
7. Калужский А. Д. О необходимости и возможности количественной оценки уровня здоровья человека // Врач и информ. технологии (в печати).
8. Клиланд Д. И., Кинг В. Ф. Системный анализ и целевое управление. М.: Сов. радио, 1974.
9. Спицнадель В. Н. Теория и практика принятия оптимальных решений. М.: Бизнес-пресса, 2002.

This article presents the forecast of a state of a human health basing on system approach, a system of indices, suggests a method of evaluation of the forecast of effectiveness of an organism work, offers the basic ratios for calculations, and gives an example.

Key words: system analysis, system approach, dataware, effectiveness of treatment, system of indices, forecast, health, self-estimation of health

Н. В. Алишев, Б. А. Драбкин, В. М. Шубик

СТРЕСС–ИММУНИТЕТ–ЗДОРОВЬЕ (ПРОБЛЕМА УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА)

Федеральное медико-биологическое агентство МСЧ № 144, Научно-лечебный центр ветеранов подразделений особого риска, 195030 Санкт-Петербург, ул. Красина, 10; e-mail: nlc2006@yandex.ru

Показано наличие у ветеранов подразделений особого риска посттравматического стресса с невротическими и соматическими проявлениями, признаками преждевременного старения. Отмечено раннее атеросклеротическое поражение сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей и др. Существенное значение при преждевременном старении и атеросклерозе сосудов имеют иммунные изменения — сочетание иммунодепрессивного и аутоагрессивного состояний, которые выявлены у ветеранов.

Ключевые слова: стресс, иммунодефицит, гуморальные и клеточные аутоиммунные изменения, психопатологический синдром, ветераны подразделений особого риска

Сведения о влиянии психоэмоционального стресса на здоровье ветеранов подразделений особого риска (ПОР) немногочисленны. Анализ материалов о связи стресса с соматическими заболеваниями у ветеранов был проведен Н. В. Алишевым [1, 3] с группой соавторов — сотрудников Научно-лечебного центра ветеранов подразделений особого риска (НЛЦ ПОР) и Военно-медицинской академии, представлен также в работах [4, 5, 7].

Ранее нами [1] были опубликованы данные об увеличении биологического возраста, разницы между биологическим возрастом и должным биологическим возрастом у ликвидаторов радиационных аварий на ВМФ. Были выявлены признаки преждевременного старения у ветеранов ПОР, связанные с тяжелыми хроническими заболеваниями, терапевтической полипатологией.

В настоящем сообщении представлены результаты клинко-иммунологического обследования ветеранов ПОР, испытывавших ядерное оружие (ЯО) на Семипалатинском и Северном (Новая Земля) полигонах, а также подводников, участников и ликвидаторов радиационных аварий на атомных подводных лодках (АПЛ).

Целью проведенных исследований было изучение некоторых причин нарушения здоровья и преждевременного старения ветеранов ПОР.

Материалы и методы

Из 1680 ветеранов, проходивших обследование и лечение в НЛЦ ПОР в 1995–2000 гг., 241 были участниками ядерных испытаний (ЯИ) на Семипалатинском полигоне и 232 — на Северном; 270 — ликвидаторами последствий радиационных аварий на АПЛ. Иммунологическое обследование было проведено у 223 ветеранов ПОР; среди них 123 являлись участниками ЯИ и 100 человек служили на АПЛ. Все испытуемые были разделены на две группы: 1-я — проводившие ЯИ до 1963 г. и 2-я — после 1963 г., когда между СССР, США и Великобританией был заключен договор о прекращении ЯИ в атмосфере, космическом пространстве и под водой. После этого на полигонах СССР проводили лишь подземные ядерные взрывы.

Средний возраст испытуемых 1-й группы $61,7 \pm 1,4$ года, 2-й — $51,0 \pm 1,5$ года. Были обследованы также 96 здоровых доноров в возрасте $41,2 \pm 1,5$ года (3-я контрольная группа — здоровых). Возникла необходимость также в дополнительной контрольной группе, поскольку ветераны ПОР нередко были не только пожилыми, но и больными людьми. Поэтому была обследована группа из 41 человека в возрасте $51,3 \pm 2,5$ года с такой же патологией, что у ветеранов, — с заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, пищеварительной систем, с ЛОР-патологией и др. (4-я контрольная группа — больных).

У всех обследованных были изучены показатели состояния гуморальной неспецифической защиты (активность комплемента и лизоцима), функция В-лимфоцитов по их способности вырабатывать иммуноглобулины, аутоиммунные изменения — гуморальные (противотканевые аутоантитела в реакции связывания комплемента РСК — длительном связывании на холоде по В. И. Иоффе) и клеточные (сенсбилизация лимфоцитов к тканевым антигенам в реакции торможения миграции

лейкоцитов — РТМЛ). В этой реакции определяли также сенсibilизацию к респираторным вирусам. Изучено и содержание в сыворотке циркулирующих иммунных комплексов, одной из причин образования которых может быть реакция аутоантител с аутоантигенами.

О состоянии иммунитета может, в определенной степени, свидетельствовать вирусносительство у здоровых людей, о котором судили по выделению респираторных вирусов из носоглоточных смывов и содержанию вирусных антигенов в респираторном тракте (иммунофлюоресцентный метод, совместные исследования с Э. А. Зибинной и Т. Л. Поповой из НИИ гриппа РАМН). Изучена и сенсibilизация к вирусам по торможению миграции с вирусными антигенами в РТМЛ (в совместных исследованиях с Т. М. Королевой). Иммунологическое обследование было проведено у ветеранов в отдаленные сроки, в основном через 20—30 лет после службы в ПОР. Подробно использованные в иммунологических исследованиях методы описаны ранее [10].

Результаты и обсуждение

При клиническом обследовании у ветеранов нередко обнаруживали явления посттравматического стресса, обусловленного сочетанным действием значительных физических и психологических нагрузок, экстремальных климатических условий и тому подобных и радиации, то есть факторов нерадиационной и радиационной природы, что связано со службой в подразделениях особого риска (ЯИ и авариями на АПЛ). Отмечен психопатологический синдром — астенические и невротоподобные расстройства, вегетососудистые нарушения. Невротические явления (сниженное настроение, эмоциональная лабильность, тревога) сочетались с соматическими изменениями — нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. У значительной части проходивших в 1995—2000 гг. в НЛЦ обследование и лечение участников ЯИ и ветеранов АПЛ врачами была выявлена гипертоническая болезнь II и III стадии; нередко отмечали поражения сердца (ишемическая болезнь и инфаркт миокарда), а также заболевания головного мозга, связанные, в большинстве случаев, с нарушениями мозгового кровообращения. Каждый третий ветеран старше 45 лет имел диагноз хронической недостаточности мозгового кровообращения той или иной степени.

Наиболее характерными осложнениями при гипертонической болезни являлись гипертонические кризы, кровоизлияния в мозг. Отмечались и инфаркты миокарда, возникновение которых связано со степенью повышения артериального давления, особенно на фоне атеросклеротического поражения кровеносных сосудов. Часто наблюдали осложнения ишемической болезни сердца — экстрасистолию, мерцательную аритмию, признаки недостаточности кровообращения на фоне выраженного кардиосклероза.

Частая патология головного мозга сосудистого генеза относится к характерным особенностям заболеваний ветеранов ПОР. Наблюдались транзиторные ишемические атаки и очаговые поражения головного мозга; нередко встречалась хроническая дисциркуляторная энцефалопатия; имели место и острые нарушения мозгового кровообращения. Характерными для ветеранов были и атеросклеротические заболевания сосудов нижних конечностей. Таким образом, в основе патологии ветеранов ПОР лежат атеросклеротические поражения сосудов сердца, головного мозга и прочее, но не являются редкостью также заболевания дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем и др.

Интенсивные эмоциональные реакции, как на имевшиеся в прошлом события, так и на повседневные ситуации, сохраняются длительно. Стрессор не исчезает, а становится своего рода фактором обычной жизни. Отмечено снижение умственной работоспособности, внимания, оперативной памяти, что обусловлено цереброваскулярной недостаточностью и связанным с ним нарушением энергообеспечения тканей мозга.

Симптомами посттравматических стрессовых состояний являются бессонница, навязчивые воспоминания прошлого, ночные кошмары, тревога, депрессия, сексуальные расстройства.

Показатели гемодинамики и сердечной деятельности у ветеранов ПОР по отдельным параметрам имели достоверные отличия от нормальных величин и показателей лиц 3-й контрольной группы. Все величины артериального давления превышают нормальные на 5—15 %.

На ЭКГ отмечали выраженные изменения, в частности имело место нарушение возбудимости и проводимости, желудочковые экстрасистолы.

Выявляются локальные изменения биоэлектрической активности головного мозга, вызванные последствиями нарушения мозгового кровообращения. Причем, нейрофизиологические изменения у ветеранов молодого и среднего возраста обнару-

живают определенное сходство с таковыми у пожилых людей, что связывается с развитием процессов ускоренного старения с манифестирующими признаками преждевременной недостаточности мозгового кровообращения. Таким образом, у ветеранов ПОР имеет место существенное ухудшение состояния здоровья по сравнению с обычными людьми такого же возраста. 85 % обследованных ветеранов связывают такое ухудшение с радиационным воздействием во время службы в ПОР.

Как известно, по Г. Селье одной из характерных реакций организма на стресс является нарушение работы тимико-лимфатической системы. Имеется целый ряд данных об угнетении клеточного и гуморального иммунитета при стрессе у людей и экспериментальных животных.

Известна существенная роль изменений системы иммунитета, сочетания иммунодефицитного и аутоагрессивного процессов при старении организма [9, 12], значение процессов аутоаллергии при атеросклерозе сосудов [6], раннее появление которого обуславливает патологические изменения сердечно-сосудистой системы, сосудов головного мозга и нижних конечностей. В этой связи представляется важным оценить состояние этих процессов у ветеранов ПОР.

Публикации о состоянии иммунитета у ветеранов ПОР немногочисленны. На угнетение иммунитета указывает широкое распространение у ветеранов герпесвирусной инфекции, острых респираторных вирусных заболеваний и хронических неспецифических заболеваний нижних отделов респираторного тракта, частота вирусоносительства [2, 8]. Имеются данные об изменении некоторых показателей врожденного и приобретенного, гуморального и клеточного иммунитета [1, 4, 10].

Нами при определении показателей гуморальной неспецифической защиты у испытуемых ЯО и подводников АПЛ выявлено угнетение активности комплемента и лизоцима.

При изучении содержания в крови некоторых цитокинов с помощью иммуноферментного анализа в крови $1/3$ испытуемых Семипалатинского полигона выявлены повышенные концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α); он был обнаружен и у половины участников ЯИ на Северном полигоне (рис. 1). В контрольных группах повышение концентрации отмечено лишь у 12,5–20,2 % обследованных. Следовательно, повышение этого цитокина более характерно для участников ЯИ, но, возможно, оно является результатом не только

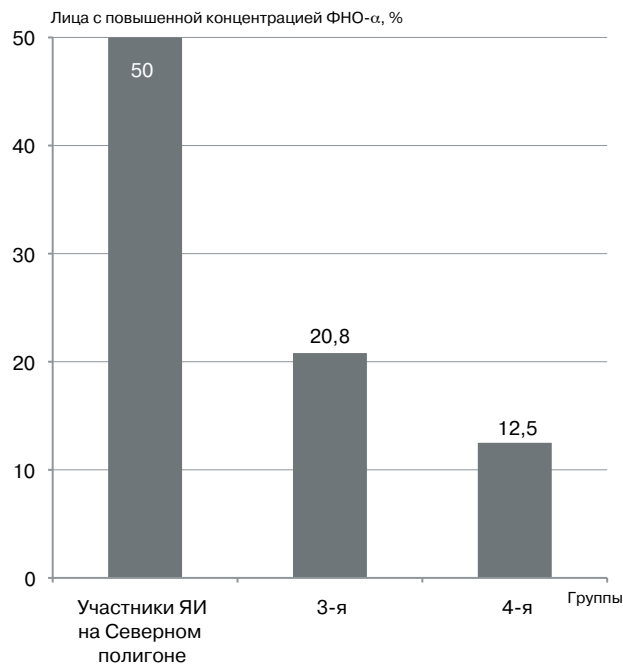


Рис. 1. Концентрация ФНО- α в крови участников ЯИ на Северном полигоне и пациентов контрольных групп

и не столько радиационного воздействия, сколько влияния неблагоприятных климатических условий.

Показателем состояния специфической гуморальной иммунной защиты является содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов разных классов. В табл. 1 приведены результаты определения иммуноглобулинов IgA , IgG , IgM в сыворотке крови у ветеранов АПЛ. Как можно видеть, умеренные, но достоверные различия с 3-й контрольной группой доноров можно было выявить лишь при определении у подводников иммуноглобулина G.

Снижение содержания в крови иммуноглобулина G найдено и у участников ЯИ 1-й и 2-й групп.

Данные о продукции антител к вирусным антигенам ветеранами ПОР и участниками ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, приведенные в работе [2], показывают, что образование антител к вакцинным штаммам вируса гриппа A ($H1N1$ и $H3N2$) не только не снижалось, но нарастало по сравнению с контрольной группой людей. В то же время, отмечено снижение содержания $CD3$ -, $CD4$ -, $CD8$ -лимфоцитов, показателей состояния клеточного иммунитета. Было уменьшено и число естественных киллеров — участников противовирусной и противораковой защиты. В то же время, сохранялась способность к активации клеточного иммунитета — повышалось число $CD25$ -клеток.

Полученные нами данные о гуморальных аутоиммунных процессах, продукции противотканевых

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови (г/л) ветеранов АПЛ, $M \pm m$

Группа	IgG	IgA	IgM
Ветераны АПЛ	12,32±0,4*	2,27±0,13	1,08±0,22
3-я контрольная	13,70±0,56	2,77±0,25	1,16±0,07

* Различия с 3-й контрольной группой статистически достоверны, $p < 0,05$

аутоантител у испытуемых Семипалатинского полигона приведены на рис. 2.

Как можно видеть на рисунке, аутоантитела встречаются у некоторой части доноров — 2–7 %, но обычно в низких титрах, не выше 10–20 (обратные титры). У испытуемых противотканевые комплементсвязывающие аутоантитела к антигенам из тканей сердца, аорты, легких, печени, почек, щитовидной железы, приготовленные по E. Witebsky из тканей молодого человека с 0(I) группой крови, погибшего от случайной травмы, обнаруживаются, примерно, в 2,5–5 раз чаще по сравнению с 3-й контрольной группой. Отмечается также повышение концентрации (титров) этих антител.

У участников ЯИ на Северном полигоне также было выявлено повышенное образование комплементсвязывающих противотканевых аутоантител — числа положительных реакций и концентрации (титров). Рост был более значительным в 1-й группе участников испытаний по сравнению с 3-й и 4-й контрольными группами. Повышенное образование аутоантител, по сравнению не только с контрольной группой здоровых, но

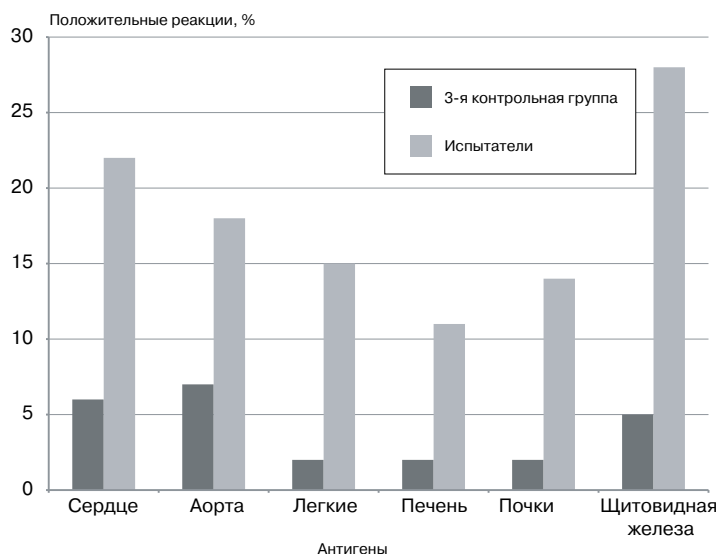


Рис. 2. Наличие комплементсвязывающих противотканевых антител у испытуемых Семипалатинского полигона

и больных, предположительно связано не только с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями ветеранов, но и с их участием в испытаниях ЯО.

У ветеранов ПОР обнаружены и клеточные аутоиммунные сдвиги, особенно в 1-й группе.

В табл. 2 приведены данные положительных случаев выявления клеточных аутоиммунных сдвигов к антигенам сердца, аорты (сосудов), легких, печени, почек, щитовидной железы в РТМЛ (на 30 % и более) и интенсивности этой реакции ($M \pm m$), характеризующей интенсивность клеточных аутоиммунных изменений.

Как можно видеть, в контрольных группах положительные реакции встречались редко, тогда как в 1-й группе ветеранов — испытуемых ЯО на Северном полигоне отмечалось повышение их числа и интенсивности ($M \pm m$) в РТМЛ.

Полученные результаты указывают на наличие не только гуморальных, но и клеточных аутоиммунных сдвигов при воздействии суровых климатических условий Новой Земли и, видимо, участия в проведении ЯИ.

Известно значение лимфокинов в торможении миграции, и, по-видимому, полученные результаты являются показателем изменения функции Т-лимфоцитов у ветеранов ПОР.

Аналогичные данные получены и при использовании в качестве антигенов для РТМЛ вирусных антигенов. Наличие торможения миграции лейкоцитов можно расценивать как показатель сенсibilизации к респираторным вирусам. Более выражена она у испытуемых Северного полигона

и обнаруживалась в отношении аденовирусов и вирусов гриппа А (H3N2) и В. Возможно, столь длительная сенсibilизация к респираторным вирусам является отдаленным последствием пребывания людей на Новой Земле в экстремальных климатических условиях, но, видимо, нельзя недооценивать и влияние участия в проведении ЯИ, поскольку такие изменения наблюдались и у испытуемых Семипалатинского полигона, у 27 % которых была положительной РТМЛ в отношении вируса гриппа А (H1N1).

При изоляции вирусов из назофарингеальных секретов существенных различий между ветеранами ПОР и 3-й и 4-й контрольными группами не было выявлено, но в эпителии верхних дыхательных путей иммунофлюоресцентным

Клеточные аутоиммунные изменения у испытуемых Северного полигона 1-й группы и в контрольных группах

Группа	Показатель	Антигены					
		сердце	аорта	легкие	печень	почки	щитовидная железа
1-я	Число	4/18 ^{1)*} (50) ^{3)*}	6/15 ^{2)*} (40) ^{4)*}	4/18 ^{1)*} (22,2) ^{3)*}	8/18 ^{2)*} (44,4) ^{3)*}	5/18 ^{2)*} (27,8)	2/18 (11,1)
	<i>M±m</i>	21±2,5	29,5±4 ^{2)*, 4)*}	19,5±2,5	32,5±4 ^{2)*, 4)*}	22,5±4	16,5±2,5
3-я	Число	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
	<i>M±m</i>	13,5±4	10±3,5	16,5±2,5	15,5±3	14,5±2	14±3,5
4-я	Число	1/17	0/17	9/17	2/17	1/17	0/17
	<i>M±m</i>	13,5±1,5	11,5±1,5	13,5±2	14,5±2,5	18±3,5	12±2

^{1)*} Различия с 3-й контрольной группой достоверны ($p<0,05$); ^{2)*} различия с 3-й контрольной группой достоверны ($p<0,01$); ^{3)*} различия с 4-й контрольной группой достоверны ($p<0,05$); ^{4)*} различия с 4-й контрольной группой достоверны ($p<0,01$)

Примечание. Числитель — число положительных реакций; знаменатель — число обследованных; в скобках — доля положительных реакций; *M±m* — средняя интенсивность торможения РТМЛ±средняя ошибка

методом антигены респираторных вирусов обнаруживались вдвое чаще. Эти данные подтверждают представление о наличии иммунодефицита у ветеранов ПОР.

Приведенные в этом разделе результаты собственных исследований и данные литературы указывают на угнетение неспецифической защиты и клеточного иммунитета у ветеранов ПОР. Показаны аутоиммунные, клеточные и гуморальные изменения.

Таким образом, представлены данные о наличии у ветеранов ПОР явлений посттравматического стресса. У них выявлена повышенная заболеваемость и отчетливые особенности течения ряда патологических процессов, а также выраженные иммунные изменения. Следует подчеркнуть, что имеющиеся у ветеранов ПОР нарушения здоровья сами ветераны, как показывают данные анкетного опроса, обычно связывают с радиационным воздействием. Прослеживается зависимость: радиация—стресс—нарушения иммунитета—нарушения здоровья, поэтому существенное значение для здоровья имеют иммунные изменения, выявленные у ветеранов ПОР. При этом, первостепенный интерес представляет изучение роли этих изменений в патологии сердца и сосудов, характерной для ветеранов.

Иммунные механизмы формирования и течения ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда привлекают особое внимание исследователей. Появление, течение и исход этих заболеваний тесно связан с атеросклеротическим процессом. В патогенезе атеросклероза имеют большое значение иммунные механизмы. Еще в 1973 г. В. И. Иоффе, Ю. Н. Зубжицкий с сотрудниками

[6] обосновали аутоиммунную теорию патогенеза атеросклероза, согласно которой накопление в крови атерогенных липидов, образование аутоантител к ним, иммунных комплексов липопротеид—аутоантитело, фиксация этих комплексов в сосудистой стенке дают начало атеросклеротическому поражению. Появление вторичных аутоантигенов в сосудистой стенке, пораженной атеросклеротическим процессом, и аутоиммунная реакция на них усугубляют патологические изменения. В последующие годы эта концепция нашла подтверждение в работах целого ряда исследователей.

Значение иммунных механизмов при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии рассматривается в ряде исследований.

Нами (совместно с Т. М. Королевой и Л. И. Левиной) проведено изучение аутоиммунных, гуморальных (противотканевых аутоантител в реакции связывания комплемента (РСК) на холоде) и клеточных (сенсбилизации лимфоцитов в РТМЛ) процессов у 40 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и у 15 больных со стенокардией. Полученные данные были сопоставлены с этими показателями у 31 молодого здорового спортсмена (контрольная группа). Антигены приготовлены из тканей сердечной мышцы, перикарда и плевры.

Результаты определения средних показателей интенсивности торможения миграции и титров противотканевых аутоантител у больных и здоровых людей представлены в табл. 3.

Как можно видеть, у больных с ОИМ титры комплементсвязывающих аутоантител к антигенам сердечной мышцы и перикарда были достоверно

Аутоиммунные изменения при ОИМ и стенокардии

Заболевание	Реакции и антигены					
	РТМЛ			РСК		
	мышца	перикард	плевра	мышца	перикард	плевра
ОИМ	19±2 ^{2)*}	16,5±2 ^{2)*}	11,5±2	22,5±3 ^{2)*, 4)*}	13±1,5 ^{2)*, 3)*}	8,5±2 ^{3)*}
Стенокардия	14±2,5 ^{2)*}	12±2 ^{1)*}	10±2	10±3	5,5±3	2±1,5
Контрольная группа	6,5±1	7,5±1	7,5±1	13±2	7±1	5±1

^{1)*} Различия с контрольной группой достоверны ($p<0,05$); ^{2)*} различия с контрольной группой достоверны ($p<0,01$); ^{3)*} различия между данными при ОИМ и стенокардии достоверны ($p<0,05$); ^{4)*} различия между данными при ОИМ и стенокардии достоверны ($p<0,01$)

выше ($p<0,01$), чем в контрольной группе, и выше ($p<0,05-0,01$), чем у больных со стенокардией, у которых не было повышения титров аутоантител. Следовательно, гуморальные аутоиммунные изменения были обнаружены при ОИМ.

При стенокардии отмечены клеточные аутоиммунные сдвиги, хотя они были меньше по сравнению с ОИМ. Это подтверждает представление о возможности наличия микронекрозов в сердечной мышце при некоторых случаях стенокардии.

У ветеранов ПОР с патологией сердечно-сосудистой системы и без нее (в том числе и при 1,5–2-кратном повышении содержания антител к антигенам аорты) различия в уровне комплементсвязывающих аутоантител к тканям миокарда и аорты были статистически недостоверными ($p>0,05$). Вместе с тем, отмечены выраженные клеточные аутоиммунные сдвиги (табл. 4) у больных ветеранов.

Как можно видеть из приведенных в таблице данных, при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы у ветеранов ПОР отмечалось

повышение частоты клеточных аутоиммунных сдвигов в РТМЛ ($p<0,05$; 0,001) и уровня торможения миграции лейкоцитов.

Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований позволяют полагать, что в развитии наиболее распространенных у ветеранов ПОР заболеваний сердечно-сосудистой системы имеют значение аутоиммунные механизмы.

Сведения о значении иммунологических механизмов (аутоаллергия, цитокины и др.) в этиопатогенезе ряда заболеваний, которые отмечаются у ветеранов ПОР, были обобщены и проанализированы ранее [10, 11].

Выводы

У ветеранов ПОР выявлены признаки хронического стресса, обусловленного сочетанным действием радиации и факторов нерадиационной природы — значительных психологических и физических нагрузок, экстремальных климатических условий и др.

Обнаружены угнетение неспецифической защиты, иммунитета и выраженные гуморальные и клеточные аутоиммунные сдвиги у ветеранов ПОР — участников испытаний ЯО на Семипалатинском и Северном полигонах и ветеранов АПЛ. Иммунные нарушения являются причинами преждевременного старения, патологии сердечно-сосудистой системы у ветеранов.

Представленное исследование показывает возможность следующей цепи неблагоприятных воздействий на ветеранов ПОР: радиация (в сочетании с факторами нерадиационной природы) — стресс — нарушения иммунитета — нарушения здоровья.

Таблица 4

Сенсибилизация лимфоцитов к тканевым антигенам при заболеваниях сердца и сосудов у ветеранов ПОР

Группа	Показатель	Антигены	
		сердце	аорта
Больные	Число	14/44* (31,8)	10/30(33,3)**
	$M\pm m$	23,5±2	29±2,5**
Здоровые	Число	2/23(8,5)	0/23
	$M\pm m$	17,5±2,5	11,5

* Различия с группой здоровых статистически достоверны ($p<0,05$)

** Различия с группой здоровых статистически достоверны ($p<0,001$)

Примечание. Числитель — число положительных реакций; знаменатель — число обследованных; в скобках — доля положительных реакций; $M\pm m$ — средняя интенсивность торможения миграции ± средняя ошибка

Литература

1. Алишев Н. В., Вашкевич А. А., Драбкин Б. А. и др. Геронтологические проблемы ветеранов подразделений особого риска. СПб., 2008.

2. Алишев Н. В., Цыбалова Л. М., Драбкин Б. А. и др. Использование средств специфической и неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ у участников радиационных событий // Жизнь. Безопасность. Экология. 2008. № 3–4. С. 105–201.

3. Алишев Н. В., Цыган В. Н., Драбкин Б. А. и др. Психологический стресс и соматические заболевания у ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтол. 2008. № 2. С. 276–285.

4. Антонов М. М. Клинико-иммунологическая характеристика психосоматических нарушений как последствия воздействия факторов радиационных аварий: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.: ВМА, 2008.

5. Блощинский И. А. Результаты оценки состояния здоровья ветеранов подразделений особого риска // Вестн. психотерапии. 2007. № 22. С. 8–10.

6. Иоффе В. И., Зубжицкий Ю. Н., Нагорнев В. А. и др. Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза // Бюл. exper. биол. 1973. № 6. С. 72–76.

7. Маркелов И. М., Цыган В. Н., Рухлядев Б. А. и др. Посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР) у ликвидаторов аварии на атомных подводных лодках: Рос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Современные проблемы военной и экстремальной терапии», СПб., 29–30 ноября 2005 г. // Вестн. ВМА. 2005. № 1. С. 296–297.

8. Ородовская И. В. Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдаленный период (2001–2006 гг.). Итоги многолетних наблюдений. М., 2007.

9. Петров Р. В., Хаитов Р. М. Иммунный ответ и старение // Успехи соврем. биол. 1975. Т. 79. № 1. С. 111–127.

10. Шубик В. М. Иммулитет и здоровье после радиационных аварий и экологических катастроф. СПб., 2001.

11. Шубик В. М. Радиационные аспекты экологической иммунологии. СПб., 2008.

12. Walford R. L. The immunologic theory of aging. Copenhagen, Munksgaard, 1969.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 49–55

N. V. Alishev, B. A. Drabkin, V. M. Shubik

STRESS–IMMUNITY–HEALTH (PROBLEM OF PRECOCIOUS AGING IN VETERANS OF SPECIAL RISK SUBDIVISIONS)

Federal State Medical Agency FMBA of Russia, Medical-Sanitary Unit № 144, Scientific Medical Center for the Veterans of Special Risk Subdivisions, 10 ul. Krasina, St. Petersburg 195030; e-mail: nlc2006@yandex.ru

The posttraumatic stress with neurotic and somatic manifestation and the precocious aging was shown in the veterans of special risk subdivisions. The early atherosclerotic involvement of heart vessels, brain, legs etc. was revealed. A significant role in the precocious aging and atherosclerosis of vessels play immune changes: the combination of immunodepressive and autoaggressive states revealed in the veterans.

Key words: stress, immunodeficiency, humoral and cell autoimmune changes, psychopathologic syndrome, veterans of special risk subdivisions

А. В. Макрушин

ВИТАУКТ НАДОРГАНИЗМЕННЫХ БИОСИСТЕМ (НА ПРИМЕРЕ СООБЩЕСТВ ОБЩЕСТВЕННЫХ НАСЕКОМЫХ И БИОЦЕНОЗОВ)

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

В сложно устроенных биосистемах, состоящих из большого числа функционально различных элементов, непрерывно идут однонаправленные необратимые изменения. Они сначала повышают устойчивость этих систем, но потом ее снижают, увеличивая вероятность исчезновения их с лица Земли. На примере сообществ общественных насекомых и биоценозов рассмотрены реакции надорганезменных биосистем, продлевающие их жизнь.

Ключевые слова: старение, витаукт, общественные насекомые, биоценозы, апомиксис

Сложно устроенные биосистемы, состоящие из большого числа функционально различных элементов, — временные образования. В них непрерывно идут однонаправленные необратимые изменения. Они сначала повышают их способность противостоять внешним повреждающим влияниям, но потом ее снижают, увеличивая вероятность прекращения их существования [3]. Для обозначения этих изменений, происходящих в организмах, применяется термин «старение». Нет оснований не использовать его и по отношению к надорганезменным биосистемам, разрушающимся из-за происходящих в них изменений, имеющих тоже однонаправленный и необратимый характер. Когда организмы стареют, в них наблюдаются приспособительные регуляторные сдвиги, замедляющие деструктивные процессы. В. В. Фролькис [7] назвал их витауктом, или антистарением. Цель статьи — рассмотреть на примере сообществ общественных насекомых и биоценозов витаукт надорганезменных биосистем.

Сообщество общественных насекомых — это система, состоящая из бесплодных рабочих особей и царицы, а у термитов — и царя. Когда стареющая царица перестает откладывать яйца, численность сообщества начинает неумолимо снижаться, и оно постепенно вымирает. Эти происходящие в нем

изменения являются его старением. Сообщества бывают сезонными и многолетними. Царицы сезонных сообществ (шмелей, ос, некоторых пчел) живут всего один год, царицы же многолетних сообществ живут и откладывают яйца дольше: у медоносных пчел — до 8, у муравьев и термитов — до 20 лет [4, 6]. Многолетние сообщества не всех видов после утраты царицы прекращают свое существование. У многих из них в ответ на ее гибель или смерть от старости происходят приспособительные регуляторные сдвиги, противодействующие разрушению сообщества. Некоторые пчелы, осы, муравьи и термиты выводят другую царицу. Муравьи принимают чужую царицу. В сообществах некоторых ос есть самки, способные к размножению, но пока царица жива, эту способность они не проявляют. После ее утраты они начинают откладывать яйца и благодаря этому жизнь сообщества не прерывается [4, 6]. Замена состарившейся царицы новой или новыми — это витаукт сообщества.

Биоценоз представляет собой систему, элементы которой — приспособившиеся к совместному существованию виды растений, животных, грибов и микроорганизмов. Биоценозы объединены в биосистему высшего ранга — в биосферу. Биосфера со времени своего возникновения развивалась в направлении увеличения числа видов. Это повышало эффективность использования биотой ресурсов среды. Но когда биоразнообразие достигало величины, максимально возможной при данных внешних условиях и при данном уровне эволюционного развития жизни, чрезмерная сложность биоценозов делала их неустойчивыми и становилась причиной глобальных экологических кризисов. В ходе их в короткое (в геологических масштабах) время большинство существовавших на Земле видов прекращали свое существование, а эффективность ис-

пользования биотой ресурсов среды резко падала. На протяжении фанерозоя выделяют обычно 5–6 таких глобальных экологических катастроф. После них сохранялись только виды, не входившие в состав биоценозов, которые до кризиса населяли разрушенные местообитания — оползни, пожары, остывшие лавовые потоки [3]. Падение числа видов во время кризисов шло с остановками. Это свидетельствует о том, что у биоценозов происходили приспособительные регуляторные сдвиги, направленные на противодействие разрушениям и на продление срока их существования [1, 3].

После окончания кризиса биоразнообразие на Земле и эффективность использования биотой ресурсов среды постепенно восстанавливались. Но одновременно с ростом числа видов увеличивалась и их специализированность, а значит, и стенобионтность. Из-за этого они, а следовательно, и биоценозы становились более чувствительными к внешним изменениям, более уязвимыми, и надежность существования биоценозов снижалась. Назревал очередной экологический кризис, очередная глобальная катастрофа. Ее приближение было, как следует из изложенного, результатом происходивших в биоценозах однонаправленных необратимых изменений их видового состава. Внешние воздействия были лишь толчком, запускавшим уже назревший процесс их разрушения [3]. Поэтому падение биоразнообразия на Земле, происходящее во время кризисов и завершающееся исчезновением биоценозов с лица Земли, следует назвать их старением, а реакции биоценозов, продлевающие срок их существования, — витауктом. Последний глобальный экологический кризис был в середине мелового периода. Из сохранившихся после него видов путем дивергентной эволюции сформировалась современная биосфера. Происходящее в наше время ее разрушение, как и во время предыдущих глобальных экологических кризисов, вызвано не внешним на нее воздействием. Это результат проходивших в ней самой эндогенных необратимых процессов, приведших к возникновению человека, деятельность которого теперь оказалась несовместимой с видовым составом биоценозов [3]. Однонаправленные необратимые изменения, происходившие и происходящие в биосфере из-за экспансии человечества, увеличивающие вероятность очередной глобальной экологической катастрофы, — это результат старения биоценозов.

Человек нарушает метаболизм биоценозов, и поток энергии, проходящий через них, из-за этого ослабевает. Чтобы функционировать в изменившихся условиях, биоценозам нужно упроститься. Виды в биоценозах взаимодействуют. Их взаимодействия являются интегративными связями биоценоза. Любое взаимодействие элементов биоценоза — это работа, требующая затрат ставшей дефицитной из-за деятельности человека энергии. Чем из меньшего числа видов состоит биоценоз, тем меньше в нем интегративных связей и тем меньше поэтому ему нужно энергии для функционирования. Снижение энергетических потребностей биоценоза путем сокращения числа входящих в него видов позволяет ему существовать, когда поток энергии, проходящий через него, ослаблен. Другой путь снижения энергетических потребностей биоценоза — апомиксис цветковых растений. При апомиксисе семена образуются без оплодотворения, у яйцеклетки не происходит мейотических делений и она со спермием не сливается, а зародыш в семени может образоваться не только из неоплодотворенного яйца, но и из соматической клетки. Апомиксис — это отказ растений от взаимодействия полов. Их взаимодействие — это тоже требующие энергозатрат интегративные связи биоценоза. Как и снижение биоразнообразия, апомиктизация растений уменьшает энергетические потребности биоценоза. Но эта реакция заменяет утрату части входящих в него видов и потому направлена против этой утраты, против разрушения, то есть является витауктом биоценоза. Апомиксис описан у представителей 300 родов цветковых растений. Но многие апомикты еще не выявлены. Цветковые растения лежат в основании пищевых пирамид биоценозов суши. Их апомиктизация — важная составная часть современной перестройки наземных биоценозов.

О том, к каким последствиям приводит переход растений к апомиксису, есть два мнения. Согласно первому, апомиксис — это эволюционный тупик. Популяция при переходе к нему распадается на ряд генетически однородных внутри себя клонов, конкуренция между которыми ведет к сокращению их числа. Вследствие этого генетическое разнообразие популяции падает и ее эволюционные возможности сокращаются. Апомикты при изменении среды неизбежно вымирают [2]. Если принять эту точку зрения, то апомиксис дает лишь отсрочку исчезновению вида с лица Земли. Он замедляет

разрушение биоценозов, но не останавливает его. Согласно другому мнению, апомикты по степени генетической изменчивости не уступают формам, у которых зародыш образуется из оплодотворенного яйца. Изменчивость, необходимую для эволюции, им обеспечивают механизмы, альтернативные мейотической рекомбинации, выявленные методами молекулярной генетики и биологии развития [5]. Если соответствует действительности это мнение, то благодаря апомиксису популяции и виды, а следовательно, и биоценозы переходят в более устойчивое, чем прежде, состояние. Таким образом, ви-таукт — это явление, характерное не только для организмов, но и для биосистем надорганизменного уровня.

Литература

1. Барсков И. С., Жерихин В. В., Раутиан А. С. Проблемы эволюции биологического разнообразия // Журн. общ. биологии. 1996. Т. 57. № 2. С. 14–39.
2. Гребельный С. Д. Клонирование в природе. Роль остановки генетической рекомбинации в формировании фауны и флоры. СПб.: Зоол. ин-т РАН, 2008.
3. Жерихин В. В. Избранные труды по палеоэкологии и филогенетике. М.: Товарищество науч. изд. КМК, 2003.
4. Захаров А. А. Организация сообществ у муравьев. М.: Наука, 1991.
5. Кашин А. С., Куприянов П. Г. Апомиксис в эволюции цветковых растений. Онто- и филогенетические аспекты. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1993.
6. Кипятков В. Е. Мир общественных насекомых. М.: ЛКИ, 2007.
7. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. Киев: Наук. думка, 1981.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 56–58

A. V. Makrushin

VITAUCT OF SUPERORGANISMIC BIOSYSTEMS (BY THE EXAMPLE OF COMMUNITIES OF SOCIAL INSECTS AND BIOCENOSSES)

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

Unidirectional irreversible changes occur continuously in complex biosystems consisting of large number of different elements. First, they increase the stability of the systems but then decrease it bringing for the probability of their disappearance from the Earth. By the example of communities of social insects and biocenoses the reactions of superorganismic level prolonging their life are considered.

Key words: *senescence, vitauct, social insects, biocenoses, apomixes*

С. А. Афанасьев, Д. С. Кондратьева, О. Д. Путрова, В. А. Перчаткин, А. Н. Репин

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ В КАРДИОМИОЦИТАХ КРЫС ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Россия, 634012 Томск, ул. Киевская, 111-а; e-mail: dina@cardio.tsu.ru

В работе представлены результаты исследования особенностей внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах 4- и 12-месячных крыс на фоне постинфарктного кардиосклероза. Показано, что миокард животных старшей возрастной группы более восприимчив к экстрасистолическому воздействию. В условиях патологии дополнительные экстрасистолические воздействия также имели выраженную возрастную специфику инотропного ответа. Были получены данные, свидетельствующие о практически одинаковой динамике постэкстрасистолических циклов интактного миокарда животных исследуемых возрастных групп. В ремоделированном миокарде старых и молодых крыс разная постэкстрасистолическая потенциация свидетельствовала о разной способности саркоплазматического ретикулула аккумулировать дополнительные ионы кальция. Сделано заключение, что миокард животных старшей возрастной группы имеет больший риск для развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма за счет возрастных изменений процесса электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, инотропный ответ, экстрасистолическое воздействие, постэкстрасистолическая потенциация, саркоплазматический ретикулум, возрастной аспект

Известно, что в процессе жизнедеятельности организма формирующие его органы и ткани претерпевают значительные изменения. Совокупность этих изменений может иметь большое значение для формирования возрастных особенностей организма, определяющих его резистентность к неблагоприятным факторам среды, а также течение патологических процессов. Так, показано наличие возрастных особенностей в химическом составе мембран и в присутствии разных изоформ ферментов, определяющих работу мембрансвязанных систем ионного транспорта и их активности [3–5].

Важным фактором, обеспечивающим функциональную активность клеток сердечной мышцы, является поддержание гомеостаза ионов кальция и их участие в обеспечении контрактильной активности кардиомиоцитов [1, 2]. Поддержание гомеостаза кальция зависит от состояния ионотранспортирую-

щих механизмов сарколеммы и саркоплазматического ретикулула. В то же время, хорошо известно, что эти структуры в значительной степени страдают при ишемическом поражении сердечной мышцы. В условиях эксперимента это наглядно проявляется при экстрасистолических воздействиях на сердечную мышцу [6].

Цель нашего исследования — показать влияние возраста на изменение внутриклеточного гомеостаза кальция при постинфарктном ремоделировании сердца крыс.

Материалы и методы

Опыты выполнены на папиллярных мышцах, выделенных из левого желудочка контрольных крыс-самцов линии Vistar. Животных, находящихся под легким эфирным наркозом, обездвигивали смещением шейного отдела позвоночника, вскрывали грудную клетку, выделяли сердце и помещали его в охлажденный физиологический раствор Кребса—Хейзелейта следующего состава (мм): $NaCl$ — 120, KCl — 4,8, $CaCl_2$ — 2,0, $MgSO_4$ — 1,2, KH_2PO_4 — 1,2, $NaHCO_3$ — 20,0, глюкоза — 10,0 [6]. Вскрывали полость левого желудочка, выделяли папиллярную мышцу и помещали ее в термостабилизированную проточную камеру. Один конец мышцы фиксировали неподвижно к стенке камеры, а второй закрепляли на штоке изометрического датчика, в качестве которого использовали механотрон «6МХ1С» [6].

Папиллярные мышцы имели длину 5–6 мм и поперечное сечение не более 1 мм. Перфузию мышц осуществляли при температуре $36,0 \pm 0,5$ °С физиологическим раствором Кребса—Хейзелейта. Для оксигенации раствора использовали газовую смесь карбоген (O_2 — 95 %, CO_2 — 5 %). Мышцы стимулировали электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс, подаваемыми

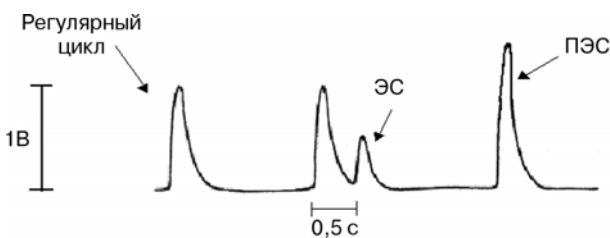
на два массивных серебряных электрода, размещенных в перфузионной камере. Базовая частота стимулирующих импульсов составляла $0,5 \text{ Гц}$ [6].

Выполнено две серии экспериментов. В первой серии использовали 20 крыс 4-месячного возраста массой 200–250 г; во второй — 20 животных 12 мес массой 400–450 г. В каждой серии экспериментов было по 10 контрольных и 10 опытных животных. Всем опытным животным моделировали инфаркт миокарда, выполняя коронароокклюзию в области верхней трети левой коронарной артерии в соответствии с ранее описанной методикой [6, 7], а дальнейшие исследования проводили через 45 сут, когда у животных формировался постинфарктный кардиосклероз [6, 7].

Тестирующее воздействие на внутриклеточный гомеостаз кальция осуществляли внеочередным электрическим импульсом (экстрасистолическое воздействие), имеющим те же характеристики, что и импульсы базовой стимуляции [8, 9]. Эти воздействия производили через 0,2–1,5 с (экстрасистолический интервал) от начала регулярного стимулирующего импульса.

Возбудимость сарколеммы оценивали по изменению цикла сокращение—расслабление в ответ на экстрасистолическое воздействие, а способность саркоплазматического ретикулама аккумулировать ионы кальция, дополнительно поступающие при этом в миоплазму, — по изменению амплитуды постэкстрасистолического цикла [8, 9].

В эксперименты включали папиллярные мышцы, способные развивать к концу 60-й минуты адаптационного периода усилие не менее $1/2$ калибровочного сигнала, равного 1 В. Для оценки достоверности различий полученных данных использовали ранговый критерий Манна—Уитни.



ЭС — экстрасистолическое сокращение,
ПЭС — постэкстрасистолическое сокращение

Типичный вид кривой изометрического сокращения папиллярных мышц, выделенных из миокарда животных (экстрасистолический интервал равен 0,5 с)

Результаты и обсуждение

На рисунке представлен типичный вид механограммы изометрического сокращения, регистрируемого при проведении экстрасистолического теста. Статистическая обработка результатов проведенных экспериментов показала, что у 4-месячных животных контрольной группы экстрасистолическое воздействие, оказываемое не менее чем через 0,225 с от начала регулярного стимула, вызывало появление дополнительного инотропного ответа с амплитудой, составляющей $27 \pm 1,103\%$ от значений развиваемого напряжения в регулярном цикле сокращение—расслабление (табл. 1). У контрольной группы 12-месячных животных выраженную инотропную реакцию можно было получить уже при экстрасистолическом интервале, равном 0,2 с. Известно, что инотропный ответ сердечной мышцы на внеочередной электрический импульс развивается только в том случае, если импульс будет приходиться на фазу относительной рефрактерности потенциала действия [8]. С учетом этого, можно сказать, что миокард животных старшей возрастной группы в нашем исследовании имел более короткую фазу абсолютной рефрактерности. В связи с этим, миокард животных будет более восприимчив к экстрасистолическому воздействию. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что у 12-месячных животных более раннему экстрасистолическому ответу соответствовала и большая амплитуда инотропного ответа (см. табл. 1).

При анализе полученных результатов обращает внимание тот факт, что при минимальных экстрасистолических интервалах выявлялось почти двукратное различие между группами, тогда как при больших интервалах (0,5 с и выше) инотропный ответ в сравниваемых группах был одинаков. Выявленная особенность указывает на то обстоятельство, что миокард животных старшей возрастной группы имеет больше шансов для развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма. Обнаруженные различия, скорее всего, определяются особенностями химического состава мембран кардиомиоцитов и активностью их мембрансвязанных ферментов. Это предположение не противоречит нашим ранее полученным данным [4, 5].

Можно ожидать, что выявленные возрастные различия между группами смогут более рельефно проявиться в условиях патологии. Действительно,

Амплитуда экстрасистолического сокращения папиллярных мышц у крыс 4 и 12 мес, $X \pm x$

Экстрасистолический интервал, с	Группы животных			
	Контрольные крысы 4 мес	Крысы с ПИКС 4 мес	Контрольные крысы 12 мес	Крысы с ПИКС 12 мес
0,2	–	–	41±0,31	39±1
0,225	27±0,103	–	44±0,71*	41±3
0,25	41±0,12	39±1	48±1,11	42±1
0,5	60±0,101	67±1	58±0,71	56±1**
0,75	67±0,05	76±1,2 $p_1 < 0,05$	66±0,88	67±1**
1,0	72±0,07	79±1	70±0,61	73±1
1,25	75±0,14	85±3 $p_1 < 0,05$	72±0,67	75±1**
1,75	76±0,077	87±1 $p_1 < 0,05$	73±0,67	74±1,11**

Здесь и в табл. 2: p_1 — достоверность различий между контрольными крысами и крысами с ПИКС 4-месячного возраста

* Достоверность различий между значениями у контрольных крыс разного возраста

** Достоверность различий между значениями у крыс с ПИКС разного возраста

как видно из представленных результатов (см. табл. 1), те же воздействия, выполненные на папиллярных мышцах животных после развития у них постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), имели выраженную возрастную специфику. У 12-месячных животных ПИКС не инициировал значимых изменений. Для молодых животных с ПИКС, напротив, выраженный инотропный ответ удавалось получить только при использовании более длительного экстрасистолического интервала, при этом амплитуда инотропного ответа была сопоставима с таковой у 12-месячных животных. В группе молодых животных значимые различия в амплитуде экстрасистолического инотропного ответа были зарегистрированы и при использовании экстрасистолических импульсов, отстоящих от регулярного на 0,75 с и более.

Согласно существующим представлениям о процессе электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах, внеочередной импульс электрической стимуляции, приходящийся на фазу относительной рефрактерности потенциала действия, инициирует поступление дополнительных ионов кальция из внеклеточного пространства в миоплазму [8, 9]. Эти ионы депонируются в саркоплазматический ретикулум (СПР) и участвуют в первом постэкстрасистолическом цикле сокращение—расслабление. Функциональным проявлением этого явления служит эффект постэкстрасистолической потенциации (ПЭП) инотропного ответа сердеч-

ной мышцы. Типичный вид такой потенциации, наблюдаемой при исследовании папиллярных мышц контрольных животных, представлен на рисунке.

После статистической обработки результатов оказалось, что у контрольных 4- и 12-месячных животных ПЭП после первого эффективного экстрасистолического воздействия составляла 24,1±0,42 и 20,0±0,49 %, соответственно (табл. 2). В дальнейшем, с увеличением длительности экстрасистолического интервала, происходило уменьшение потенцирующего эффекта. При использовании экстрасистолических интервалов свыше 0,75 с амплитуды постэкстрасистолических циклов сокращения—расслабления становились даже ниже, чем амплитуды регулярных циклов. При этом, как видно из представленных данных, динамика постэкстрасистолических циклов интактного миокарда животных исследуемых возрастных групп была практически одинакова.

У животных с ПИКС была выявлена другая закономерность. Так, для миокарда 12-месячных животных выраженность ПЭП была не меньше, чем у контрольных животных, а при экстрасистолических интервалах 0,25 с и выше она даже превышала значения контрольных животных той же возрастной группы (см. табл. 2). У молодых животных с ПИКС, напротив, выраженность этого показателя была незначительна, а при экстрасистолических интервалах 1 с и более потенциация практически отсутствовала.

Амплитуда постэкстрасистолического сокращения папиллярных мышц у крыс 4 и 12 мес, $X \pm x$

Экстрасистолический интервал, с	Группы животных			
	Контрольные крысы 4 мес	Крысы с ПИКС 4 мес	Контрольные крысы 12 мес	Крысы с ПИКС 12 мес
0,2	122,80±0,31	105±1 $p_1 < 0,05$	120±0,49*	121±4**
0,225	124,10±0,42	107±1 $p_1 < 0,05$	119±0,54*	121±4**
0,25	115,60±0,21	109±1	109±0,61	120±5**
0,5	105±0,15	108±2	103±0,09	113±3
0,75	100,40±0,07	108±2	98±0,08	107±2
1,0	97,70±0,11	102±1	96±0,08	105±1
1,25	96±0,14	100±1	95±0,07	103±1
1,75	94,20±0,077	100±1	94±0,06	104±1

Уже отмечалось, что эффект ПЭП обусловлен способностью СПР кардиомиоцитов аккумулировать дополнительное количество ионов кальция [8], поэтому практически равная выраженность ПЭП в миокарде контрольных животных свидетельствует о том, что в рассматриваемом возрастном диапазоне СПР кардиомиоцитов крыс сохраняет хорошую способность к ресеквестированию ионов кальция и имеет значительный резерв для аккумуляции этих ионов. В ремоделированном миокарде животных старшей возрастной группы СПР так же сохранил хороший функциональный резерв. Вероятно, это обусловлено тем, что СПР, как основная внутриклеточная структура, ответственная за поддержание гомеостаза ионов кальция, с возрастом успевает адаптироваться и оказывается более подготовленной. Фактором, способным инициировать адаптивно-приспособительные изменения СПР, может быть отмеченное нами повышение возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов контрольных 12-месячных животных. Напротив, отсутствие значимой ПЭП в ремоделированном миокарде молодых животных свидетельствует о неспособности СПР эффективно аккумулировать дополнительные ионы кальция. Причиной этого может быть развивающаяся кальциевая перегрузка СПР [8]. Это предположение хорошо согласуется с тем фактом, что при использовании экстрасистолических интервалов 0,75–1,5 с амплитуда экстрасистолического инотропного ответа миокарда в этой группе была выше, чем у контрольных животных.

Выводы

Представленные данные позволяют сказать, что возрастные изменения структуры клеточных компартов и функциональной активности ионотранспортирующих систем кардиомиоцитов, видимо, во многом предвосхищают процессы, которые инициируются в клетках сердечной мышцы при постинфарктном ремоделировании. Эту особенность следует учитывать при определении индивидуальных схем лечения пациентов разных возрастных групп.

Литература

1. Караськов А. М., Егоров А. Б., Антонченко И. В. и др. Роль кальциевого обмена в патогенезе фибрилляций предсердий // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2003. № 1. С. 80–84.
2. Костюк П. Г. Кальций и клеточная возбудимость. М.: Наука, 1986.
3. Кусков М. В., Афанасьев С. А., Репин А. Н. Изучение стабильности изоферментов лактатдегидрогеназы лейкоцитов людей старческого возраста // Успехи геронтол. 2004. Вып. 15. С. 26–29.
4. Кусков М. В., Афанасьев С. А., Репин А. Н. Изучение активности изоферментов лактатдегидрогеназы лейкоцитов у людей разного возраста // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 137–140.
5. Лебедев А. В., Афанасьев С. А., Алексеева Е. Д. и др. Влияние возраста и ишемии на липопероксиды и липидорастворимые антиоксиданты сердца человека // Бюл. экспер. биол. 1995. Т. 118. № 6. С. 584–586.
6. Реброва Т. Ю., Кондратьева Д. С., Афанасьев С. А., Барзах Е. И. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при ремоделировании сердца крыс после экспериментального инфаркта // Кардиология. 2007. № 6. С. 41–45.
7. Gomez A. M., Guatimosim S., Dilly K. W. et al. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation — contraction coupling // Circulation. 2001. Vol. 6. P. 688–693.

8. Marengo F. D., Marquez M. T., Bonazzola P., Ponce-Hornos J. E. The heart extrasystole: an energetic approach // Amer. J. Physiol. 1999. Vol. 276. № 1. P. H309–H316.

9. Yano M., Ikeda Y., Matsuzaki M. Altered intracellular Ca²⁺ handling in heart failure // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. P. 556–564.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 59–63

S. A. Afanasiev, D. S. Kondratieva, O. D. Putrova, V. A. Perchatkin, A. N. Repin

AGE-RELATED FEATURES OF AN INTRACELLULAR CALCIUM HOMEOSTASIS IN RAT CARDIOMYOCITES AT POSTINFARCTION HEART REMODELING

Research Institute for Cardiology, Tomsky Science Centre, SB of RAMS, 11 1a, Kievskaya ul., Tomsk 634012, Russia; e-mail dina@cardio.tsu.ru

Research results of features of an intracellular calcium homeostasis in 4 and 12-month's rat cardiomyocytes at postinfarction cardiosclerosis are presented. It is shown that the myocardium of animals in the old rats group is more susceptible to extrasystolic impacts. In the pathology conditions additional extrasystolic influences also had the expressed age specificity of inotropic response. The data testifying to almost identical dynamics of postextrasystolic cycles of intact myocardium in animals of investigated age groups has been obtained. The different postextrasystolic potentiation in the remodeled myocardium in old and young rats testified to different of sarcoplasmic reticulum ability to accumulate additional calcium ions. The conclusion was made that the myocardium of animals in the old rats group has more chance for development of hemodynamic significant disturbance of cardiac rhythm as a consequence of age-related changes processes of the electromechanical coupling in cardiomyocytes.

Key words: *postinfarction cardiosclerosis, inotropic response, extrasystolic influence, postextrasystolic potentiation, sarcoplasmic reticulum, age-related aspect*

И. И. Калинина, С. П. Шмелева, Т. А. Минина, Э. С. Хлыстова

РЕАКЦИЯ СЕМЕННИКОВ СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ НА ВВЕДЕНИЕ ФЕТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

НИИ морфологии человека РАМН, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3; e-mail: morfolhum@mail.ru

Целью настоящей работы было изучение гистологических изменений в семенниках старых реципиентов при использовании фетальных тканей донора. В ходе данного исследования было установлено, что однократная инъекция терапевтической дозы препарата фетальной ткани плаценты человека старым мышам вызывала у последних отсрочку дегенеративных процессов в семенниках.

Ключевые слова: семенники, старые животные, препарат фетальной ткани

В настоящее время применение криоконсервированных фетальных тканей человека и животных в клинической практике является одним из способов клеточной терапии. Известно, что имплантация фетальных тканей задерживает процесс возрастной инволюции вилочковой железы в организме человека [2, 4]. Экспериментально показано, что введение экстрактов фетальных тканей активизирует иммунную систему реципиента [5, 6]. Особый интерес представляет данный вид терапии по отношению к стареющему организму. Воздействие тканевой терапии на репродуктивную систему мужского организма не изучено и имеет медицинскую значимость для геронтологии.

Целью настоящей работы было изучение морфофункциональных изменений в семенниках старых реципиентов при введении фетальных тканей донора, чтобы ответить на вопрос, оказывает ли влияние тканевая терапия на семенники старых животных.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 30 самцах мышей линии СВА в возрасте 2,5 лет, что примерно соответствует 75-летнему возрасту человека. В работе использован экстракт плаценты человека. Препарат плаценты человека был приготовлен сотрудниками лаборатории иммунологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий и представлял собой жидкость, содержащую от 2 до 5 % живых клеток. Ранее

нами было установлено [4] наличие в нем до 13 гормонов и белков беременности. Для имплантации животным применена клиническая доза препарата, рассчитанная на 1 г массы мыши, исходя из количества фетальных тканей на 1 кг веса человека. Эта доза для мышей составила 0,02 мл.

Группе животных вводили однократно препарат плаценты в область бедра подкожно. Мышам контрольной группы вводили в том же объеме физиологический раствор. На 7-е, 14-е, 42-е сутки эксперимента животных декапитировали под глубоким эфирным наркозом. Семенники фиксировали в жидкости Буэна, заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При изучении гистологических препаратов мы обращали внимание на состояние стромы и паренхимы семенников, сосудов, кровоснабжающих гонады. Для оценки герминативной активности семенника подсчитывали количество клеток сперматогенного эпителия на 20 полях зрения на каждом срезе органа. Затем вычисляли количество клеток на одно поле зрения микроскопа. Площадь, занимаемую извилинами семенными канальцами и интерстициальной тканью, определяли с помощью точечной сетки Г. Г. Автандилова [1]. Полученные данные обработаны статистически с использованием программы Statistica 6.0 и Sigma Stat 3.5. Различия между группами определяли с помощью z-теста при заданном уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

В статье представлены данные о динамике количественных параметров, позволяющих морфологически оценивать герминативную активность семенника реципиента после введения экстракта плаценты человека.

В семенниках старых животных наступают резкие деструктивные процессы. Большинство сперматогенных клеток семенных канальцев были атро-

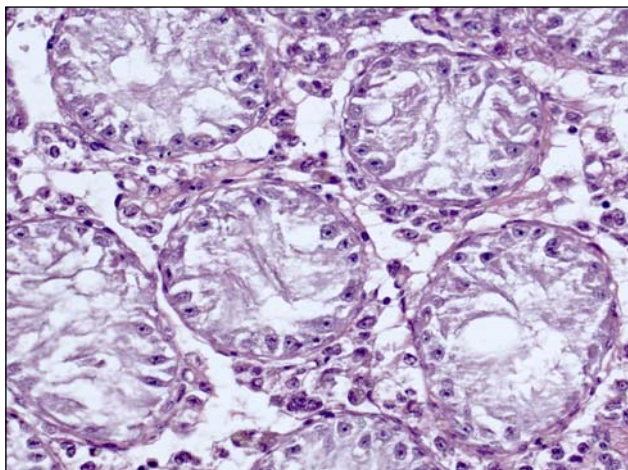


Рис. 1. Семенник старой мыши (контрольная группа).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

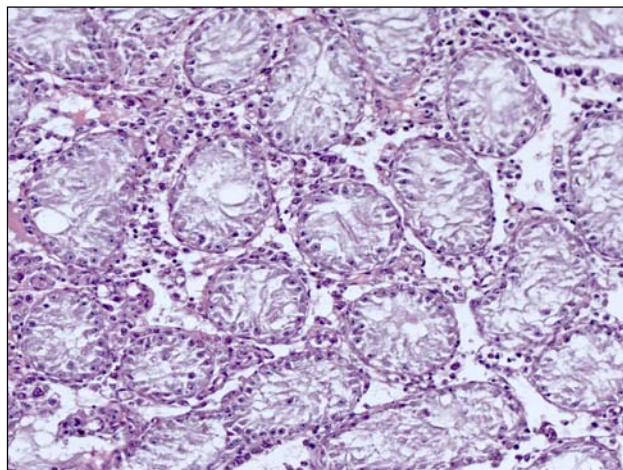


Рис. 2. Семенник старой мыши (контрольная группа).
Вакуолизованные клетки Сертоли.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

фированы (рис. 1). Базальная мембрана канальцев сморщена и истончена. Послойная упорядоченная организация сперматогенного эпителия отсутствует. Видны разрушенные клетки и их слущивание в просвет канальца. Базальный слой эпителия представлен, в основном, клетками Сертоли, часто вакуолизированными (рис. 2). В отдельных канальцах встречались единичные сперматогонии. Другие типы клеток сперматогенного эпителия (сперматоциты, сперматиды и зрелые сперматозоиды) отсутствовали.

Динамика содержания клеточных элементов семенных канальцев у мышей после введения экстракта ткани плаценты человека представлена в табл. 1.

На 7-е сутки опыта семенники имели гистологическую картину, схожую с таковой контрольных

мышей. Семенные канальцы также были опустошены, в их просвете часто определялись слущенные клетки. Базальный слой сперматогенного эпителия состоял из рыхло расположенных клеток Сертоли и малочисленных сперматогоний. В отдельных канальцах очень редко встречались сперматоциты. Базальная мембрана канальцев сморщена, местами отечна. Отек выявляется также и в интерстициальной ткани.

На 14-е сутки опыта деструктивные изменения в извитых семенных канальцах, описанные выше, присутствуют, но в меньшей степени. В канальцах появляются делящиеся клетки сперматогенного эпителия (рис. 3), что указывает на процессы восстановления клеток сперматогенного эпителия. В отдельных канальцах встречаются круглые

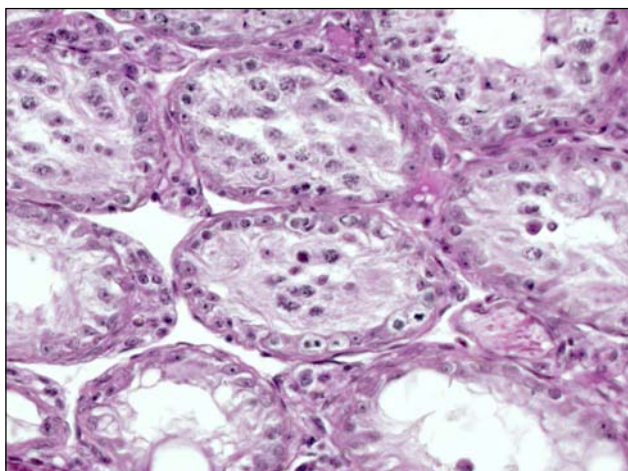


Рис. 3. Семенник старой мыши (42-е сутки опыта).
Делящиеся клетки сперматогенного эпителия.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

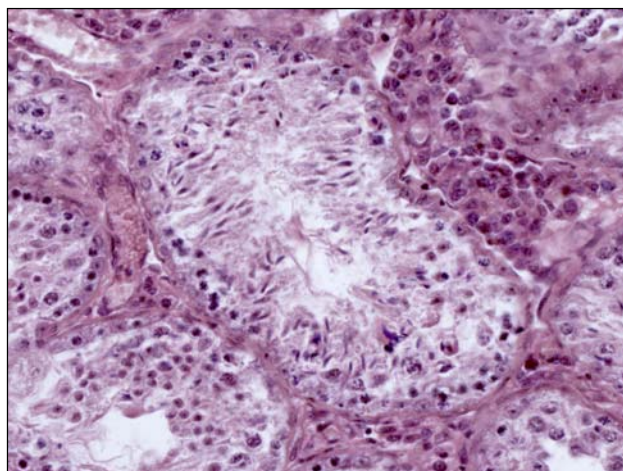


Рис. 4. Семенник старой мыши (42-е сутки опыта).
Сперматиды.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

Динамика содержания клеточных элементов семенных канальцев у мышей после введения экстракта ткани плаценты человека ($\bar{X} \pm x$, %)

Срок, сут	Клетки Сертоли	Сперматогонии	Сперматоциты	Сперматиды
7-е	91,06±0,35	1,82±0,05	3,35±0,07	0,56±0,03
14-е	53,53±0,21	0,24±0,01	33,90±0,17	14,19±0,11
42-е	66,97±0,30	0,79±0,03	31,72±0,20	16,12±0,15
Контрольная группа	50,0±0,2	0,02±0,003	0	0

Примечание. С помощью χ^2 по количеству сперматогоний выявлены статистически значимые различия на 7-е и 14-е сутки при $p=0,001$. По количеству сперматоцитов выявлены статистически значимые различия на 7-е и 14-е сутки при $p=0,001$

сперматиды (ранние этапы дифференциации). Отечность в интерстициальной ткани уменьшается.

Через 42 дня после введения экстракта плаценты, по сравнению с 14-м днем опыта, в канальцах увеличивается количество сперматогоний, сперматоцитов и появляются сперматиды более поздних этапов развития (рис. 4), наступает упорядочивание послылойной организации клеток в канальцах. При этом, зрелые сперматозоиды не обнаружены. Интерстициальная ткань становится менее отечной, но инфильтрирована лимфоцитами.

Как видно из табл. 2, в эксперименте наблюдается положительная динамика в отношении площади, занимаемой извитыми канальцами. В семенниках контрольных старых мышей отношение площади, занимаемой извитыми канальцами, к площади интерстициальной ткани составило 1,89. Через 42 дня эксперимента это соотношение составило 3,9, что приближалось к показателям у молодых животных [6, 8].

В ходе данного исследования было установлено, что однократная инъекция терапевтической дозы препарата фетальной ткани плаценты человека старым мышам вызывала у последних развитие

регенерационных процессов в извитых семенных канальцах. Это свидетельствует о частичном восстановлении репродуктивной функции и согласуется с общеизвестным биологическим фактом, что ткани млекопитающих, имеющие недифференцированные предшественники клеток, сохраняют способность к дифференциации.

Известно, что старение связано со снижением гонадотропных гормонов в крови и полном исчезновении сперматогенного эпителия с сохранением лишь клеток Сертоли и единичных сперматогоний [7, 8, 10]. Дистрофия специализированных тестостеронпродуцирующих клеток Лейдига приводит к нарушению процесса дифференциации половых клеток в семенниках. Установлено, что тестостерон контролирует размножение сперматогоний, деление и созревание сперматоцитов и ранние этапы дифференциации сперматид [10]. Как было нами показано ранее [3], экстракт тканей плаценты человека содержит сбалансированный комплекс 13 гормонов. В экстракте плаценты содержатся тестостерон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон. Вероятно, этим объясняется воздействие экстракта на организм реципиента.

Изменение площади, занимаемой извитыми канальцами, в семенниках мыши после введения экстракта ткани плаценты человека ($\bar{X} \pm x$, %)

Срок, сут	Площадь ткани, %		Коэффициент*
	извитые канальцы	интерстициальная ткань	
7-е	54,8±1,6	45,2±1,5	1,22
14-е	63±1,5	37±1,5	1,7
42-е	79,4±2,2	20,6±1,8	3,9
Контрольная группа (молодые животные)	83±2,3	17±1,2	4,8
Контрольная группа (старые животные)	65,5±1,5	34,5±1,5	1,89

* Отношение площади, занимаемой извитыми канальцами, к площади, занимаемой интерстициальной тканью

Примечание. Выявлены статистически значимые различия на 7-е и 14-е сутки ($p<0,001$), на 7-е и 42-е сутки ($p<0,001$), на 7-е сутки и в контрольной группе (старые животные), $p<0,001$, на 42-е сутки и в контрольной группе (старые животные), $p<0,001$. Не выявлено достоверных различий на 14-е сутки и в контрольной группе (старые животные), $p=0,092$

Выводы

При введении фетальных тканей человека в организм животных последние получают необходимое количество тестостерона и гонадотропных гормонов. Семенник обеспечивается необходимой концентрацией гормонов для запуска процесса дифференциации клеток сперматогенного эпителия. Известно, что участие гонадотропных гормонов передней доли гипофиза в гормональной регуляции сперматогенеза сводится к тому, что они либо стимулируют секрецию тестостерона, либо способствуют синтезу андрогенсвязывающего белка, обеспечивающего высокую концентрацию тестостерона вокруг клеток сперматогенного эпителия [9].

Экстраполируя полученные нами экспериментальные данные на репродуктивную систему человека, можно предположить, что введение фетальных тканей человека может быть применено в медицине в качестве гормонзаместительной терапии у мужчин с угасающей репродуктивной функцией.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990.
2. Родионов С. Ю., Пласкин К. П., Пак Н. А. Трансплантация фетальных тканей и клеток человека: Сб. статей Междунар. ин-та биол. мед. М., 1996. С. 90–93.
3. Рябчиков О. П., Кузнецова Л. В., Назимова С. В. и др. Гормональный клеточный состав препаратов фетальных тканей человека // Бюл. экспер. биол. 1998. Прилож. 1. С. 156–158.
4. Скалецкий Н. Н., Шуманов В. И. Трансплантация фетальных тканей и клеток человека: Сб. статей Междунар. ин-та биол. мед. М., 1996. С. 34–41.
5. Хлыстова З. С., Рябчиков О. П., Калинина И. И. Тканевая терапия. Иммуноморфологические основы. М., 2008.
6. Хлыстова З. С., Калинина И. И., Шмелёва С. П. и др. Иммунологическая характеристика тимуса старых мышей линии СВА после имплантации фетальных тканей человека // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 101–104.
7. Salle B., Hediner Ch., Nicole R. Significance of testicular biopsies in cryptorchidism in children // Acta endocr. Kobenhavn. 1968.
8. Stadler F. Die normale und gestorte prapubertale Hodenentwicklung des Menschen. Stuttgart: Gustav Fisher Verlag, 1973.
9. Steinberger E. Hormonal control of mammalian spermatogenesis // Physiol. Rev. 1971. Vol. 51. P. 1–22.
10. Steinberger L. Effects of estrogen on human seminiferous tubules // Amer. J. Anat. 1978. Vol. 153. P. 1–14.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 64–67

I. I. Kalinina, S. P. Shmeleva, T. A. Minina, Z. S. Khlystova

REACTION OF TESTICLES OF OLD ANIMALS ON IMPLANTATION OF HUMAN FETAL TISSUES

Research Institute of Human Morphology, RAMN, 3 Tsyurupa ul., Moscow 117418; e-mail: morfolhum@mail.ru

The aim of the work was to study the effect of fetal tissues on histological structure of testicles of the old mice. The data obtained suggest that the implantation of human fetal tissues postponed age degeneration of tissues.

Key words: testicles, old mice, human fetal tissues

О. В. Хейфец¹, В. О. Полякова^{1,2}, И. М. Кветной^{1,2}

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ СИГНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КЛЕТОЧНОМ СТАРЕНИИ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Изучено влияние коротких пептидов Т-32, Т-38 и кардиогена на экспрессию сигнальных факторов дифференциации фибробластов предстательной железы человека, являющихся основными клетками ее микроокружения, — протеинов *CXCL12*, *WEDC1* и грелина при старении культур. Применение метода конфокальной лазерной микроскопии показало, что все исследуемые пептиды обладают способностью активно усиливать экспрессию вышеуказанных маркеров, синтез которых достоверно снижается в стареющих культурах. Установлено, что показатели экспрессии изученных факторов в старых культурах (прошедших 7 пассажей) под действием пептидов имеют тенденцию даже превышать соответствующие показатели контрольной группы (молодые культуры, прошедшие один пассаж). При этом, наибольшей активностью среди изученных пептидов обладает пептид Т-38. Проведенные исследования демонстрируют перспективность разработки методов пептидгергической регуляции старения и коррекции возрастных нарушений функционирования предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, фибробласты, транскрипционные факторы дифференциации, старение, короткие пептиды

Молекулярные исследования, проведенные в последние годы, показали участие сигнальных молекул, продуцируемых микроокружением предстательной железы (особенно фибробластами), в механизмах возрастной инволюции простаты и развитии в ней гиперпластических процессов, ассоциированных со старением [1–3]. Установлено, что нарушение экспрессии сигнальных молекул фибробластами, составляющими клеточную основу стромы предстательной железы, влечет за собой запуск программы локального клеточного старения и способствует более ускоренному развитию органических гиперпластических процессов [2–4].

Микроокружение предстательной железы представлено разными клеточными структурами, включающими фибробласты, эпителий, гладкую мускулатуру, нервные клетки и волокна, сосудистый компонент, иммунокомпетентные клетки и мигрирующие клетки крови, которые экспрессируют более 50 сигнальных молекул — гормонов, регуляторных пептидов, цитокинов и других, осуществляющих локальную нейроиммуноэндокринную регуляцию клеточного взаимодействия [3].

В обеспечении репродуктивной функции предстательной железы большое значение имеет нормальное развитие и функционирование клеток микроокружения и, в первую очередь, фибробластов. Сигнальные факторы дифференциации фибробластов — транскрипционные протеины *CXCL12*, *WEDC1* и грелин — экспрессируются, начиная с эмбриональных стадий развития предстательной железы. На ранних стадиях ее развития у крыс большая доля молодых фибробластов экспрессирует протеин *CXCL12*. С увеличением возраста пропорция *CXCL12*-иммунопозитивных фибробластов редуцируется, и у взрослых животных только малая фракция фибробластов продолжает активно экспрессировать данный протеин [5].

Сниженная выработка транскрипционных протеинов недостаточна для поддержания соответствующего клеточного пула фибробластов и обеспечения нормального функционирования простатического эпителия.

Значение фибробластов как клеток микроокружения в механизмах старения предстательной железы и ассоциированной с этим опухолевой патологии еще более подтверждается результатами исследований по совместному культивированию фибробластов и эпителиальных клеток простаты (ЭКП). Так, было показано, что если в совместную культуру фибробластов и ЭКП добавить фибробласты, которые ранее пассировались совместно с опухолевыми клетками предстательной железы, то после их добавления в эпителиальных клетках первой культуры также возникают неопластические изменения [1, 4].

Логическим продолжением этих экспериментов явились исследования, в которых фибробласты подвергали ускоренному старению путем увеличения количества пассажей. После добавления старых фибробластов в культуру ЭКП в последней наблюдалась неопластическая трансформация, которая отсутствовала при совместном культивировании эпителиальных клеток с молодыми фибробластами [4].

Таким образом, поиск путей сохранения функциональной активности фибробластов предстательной железы (ФПЖ) в процессе ее онтогенеза является актуальной задачей, решение которой позволит разработать подходы профилактики развития гиперпластических процессов, ассоциированных со старением органа. В этой связи, представляется перспективным изучить влияние коротких пептидов на экспрессию транскрипционных факторов ФПЖ при клеточном старении.

Материалы и методы

Исследования проводили на культуре ФПЖ человека (клон CX3CR1, Cambrex Bioscience, Walkersville, MD), прошедших 1, 4 и 7 пассажей. Культуры клеток, прошедшие 1 пассаж, расценивали как молодые, 4 пассажа — как зрелые, 7 пассажей — как старые культуры. В качестве эпителиальных клеток использовали клетки предстательной железы человека линии 2NIPC-3 (Cambrex Bioscience, Walkersville, MD). Фибробласты и эпителиальные клетки культивировали в 24-луночных планшетах («Costar») при 37 °С в атмосфере с 5 % CO₂ в среде RPMI 1640 («Flow») с добавлением 10 % сыворотки эмбрионов теленка («Sigma»), L-глутамин (300 мкг/мл; «Flow»), HEPES-буфера (0,02 М; «Serva») и гентамицина (100 мкг/мл; «Фармахим»). Исходная концентрация составляла 10⁶ клеток/мл. Каждую пробу ставили в двух повторностях.

Эпителиальные клетки культивировали не только порознь (в монокультурах), но и совместно с фибробластами (в ко-культурах с соотношением 5:1). Короткие пептиды Т-32, Т-38 и кардиоген вводили в культуры в дозе 10 мМ однократно, и клетки забирали на исследование через 1 ч после введения пептидов.

Имунофлюоресцентную конфокальную микроскопию проводили на нефиксированных суспензиях клеток. Мазки клеточных суспензий высушивали в течение ночи и фиксировали в ацетоне 10 мин при –20 °С перед иммуноокрашиванием. Мазки клеток обрабатывали первичными моноклональными антителами (Torey Pines Biolabs, Houston, TX) к протеинам CXCL12 (1:200), WEDC1 (1:150) и грелину (1:100) в течение 1 ч. Визуализацию экспрессии указанных сигнальных молекул проводили с использованием наборов для иммунофлюоресцентной визуализации щелочной фосфатазы Vector Red (Vector Lab.) согласно коммерческому протоколу фирмы. Левамизол (1,25 мМ) добавляли при инкубации с щелочной фосфатазой набора для блокады эндогенной активности фермента.

Изучение препаратов проводили в конфокальном микроскопе Leica TCS SP5 при ув. 400 и 1000 с использованием системы MRC-1024, укомплектованной программой компьютерной обработки конфокальных микроскопических изображений для построения трехмерных изображений LaserSharp 5.0 (Bio-Rad). В каждом случае анализировали 10 полей зрения при ув. 400. Оптическую плотность экспрессии измеряли в условных единицах. Также определяли площадь экспрессии, которая представляла собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых гормонов и сигнальных молекул в клетках и тканях.

Результаты исследований обрабатывали с помощью компьютерных программ EXCEL и STATISTICA 5.0 (Statsoft). Для оценки межгрупповых различий (сравнения средних значений) применяли *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Применение метода конфокальной микроскопии для изучения влияния пептидов Т-32, Т-38 и кардиогена на экспрессию сигнальных факторов дифференциации ФПЖ, являющихся основными клетками ее микроокружения — протеинов CXCL12, WEDC1 и грелина при старении культур, показало, что все исследуемые пептиды обладают способностью активно усиливать экспрессию вышеуказанных маркеров, синтез которых достоверно снижается в стареющих культурах (табл. 1). При этом, обращает на себя внимание тот факт, что показатели экспрессии указанных факторов в старых культурах (прошедших 7 пассажей) под действием пептидов имеют тенденцию даже превышать соответствующие показатели контрольной группы (молодые культуры, прошедшие 1 пассаж). При этом, наибольшей активностью среди изученных пептидов обладает пептид Т-38.

Известно, что экспрессия вышеуказанных пептидов является ключевым механизмом регуляции функционирования ЭКП. Резкое снижение уровня синтеза транскрипционных протеинов, зарегистрированное нами в ФПЖ человека при старении, естественно, влечет и значительную редукцию эпителиальных клеток в пожилом и старческом возрасте, что приводит к возникновению локальных нейроиммуноэндокринных дисфункций, запускающих развитие гиперпластических процессов в железе.

Параллельно с усилением экспрессии сигнальных факторов дифференциации ФПЖ в монокультурах при их старении, пептиды Т-32, Т-38 и кардиоген усиливают пролиферативную актив-

Морфометрические показатели экспрессии факторов дифференциации ФПЖ при действии пептидов в стареющих культурах

Количество пассажей ФПЖ (монокультура)	CXCL12 (площадь экспрессии)			WEDC1 (площадь экспрессии)			GRELIN (площадь экспрессии)			кардиоген	
	контроль-ная группа	Т-32	Т-38	кардиоген	контроль-ная группа	Т-32	Т-38	кардиоген			
1 (молодые культуры)	2,22±0,08	2,54±0,06	2,72±0,05*	2,17±0,09	1,72±0,06	1,91±0,20	2,66±0,09*	1,65±0,05	2,66±0,06*	4,13±0,26*	2,14±0,05
4 (зрелые культуры)	1,14±0,04*	5,62±1,05*	9,13±1,72*	3,44±0,21*	0,70±0,03*	3,14±0,32*	5,73±0,16*	1,62±0,03*	4,62±0,25*	5,82±0,64*	4,10±0,68*
7 (старые культуры)	0,37±0,01*	2,70±0,09*	2,81±0,20*	3,84±0,15*	0,32±0,01*	4,51±0,31*	5,23±0,21*	2,52±0,09*	4,83±0,32*	6,23±1,16*	4,23±0,82*

Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе

Количество ЭКП (на 1 мм²) в стареющих ко-культурах с ФПЖ при действии пептидов

Количество пассажей	Контрольная группа	Т-32	Т-38	Кардиоген
1 (молодые культуры)	23258±1270	27389±1314*	29055±1419*	24627±1254
4 (зрелые культуры)	18675±1178	28627±1228*	32163±1527*	23416±1330*
7 (старые культуры)	14242±927	24225±1264*	30263±1464*	26262±1038*

ность ЭКП, ко-культивированных с ФПЖ, и поднимают ее практически до уровня, свойственного молодым культивируемым клеткам. Об этом свидетельствуют показатели количества ЭКП в старых культурах (прошедших 7 пассажей), которые, практически, приближаются к контрольным значениям (при действии пептида Т-32) и даже превышают их (при действии пептида Т-38 и кардиогена). Наибольшей активностью в этом отношении также обладает пептид Т-38 (табл. 2).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют несовершенную перспективность детальной разработки методов пептидергической регуляции старения и коррекции возрастных нарушений функционирования предстательной железы.

Литература

1. Bavik C., Coleman I., Dean J. et al. The gene expression program of prostate fibroblast senescence modulates neoplastic epithelial cell proliferation through paracrine mechanisms // *Cancer Res.*, 2006. Vol. 66. № 2. P. 794–802.
2. Cunha G. R., Hayward S. W., Wang Y. Z. et al. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 107. P. 1–10.
3. Dean J. P., Nelson P. S. Profiling influences of senescent and aged fibroblasts on prostate carcinogenesis // *Brit. J. Cancer*. 2008. Vol. 98. P. 245–249.
4. Singh S., Singh U., Grizzle W. et al. CXCL12-CXCR4 interactions modulate prostate cancer cell migration, metalloproteinase expression and invasion // *Lab. Invest.* 2004. Vol. 84. P. 1666–1676.
5. Yen A., Jeffery P., Duncan R. et al. Ghrelin and a novel preproghrelin isoform are highly expressed in prostate cancer and ghrelin activates mitogen-activated protein kinase in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 23. P. 8295–8303.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 68–70

O. V. Kheifets¹, V. O. Polyakova^{1,2}, I. M. Kvetnoy^{1,2}

PEPTIDERGIC REGULATION OF THE EXPRESSION OF SIGNAL FACTORS OF DIFFERENTIATION OF FIBROBLASTS OF HUMAN PROSTATE GLAND IN CELL AGING

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg 199034

The effect of short peptides T-32, T-38 and cardiogen on the expression of signaling factors of the differentiation of human prostate's fibroblasts (PFM), which are the main cells of its microenvironment — protein CXCL12, WEDC1 and ghrelin in aging cultures has been studied. Confocal laser microscopy has demonstrated that all the investigated peptides possess the ability to actively enhance the expression of the above markers, whose synthesis significantly reduced in senescent cultures. It has been shown that the rate of expression of the studied factors in older cultures (after 7 passages) under the action of the peptides have a tendency to even higher than those of controls (young culture, after 1 passage). Thus, peptide T-38 is the most active among the investigated ones. These studies show promise for detailed development of methods of peptides' regulation of aging and age-correction of violations of functioning of the prostate gland.

Key words: prostate gland, fibroblasts, transcriptional factors of differentiation, aging, short peptides

Е. А. Гусельникова¹, С. С. Коновалов¹, В. О. Полякова², И. М. Кветной²

КЛЕТОЧНОЕ ОБНОВЛЕНИЕ В ЭПИТЕЛИИ КИШЕЧНИКА ПРИ СТАРЕНИИ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Способность к клеточному обновлению двух основных типов клеток кишечного эпителия — эпителиоцитов и нейроэндокринных клеток — является важным механизмом в обеспечении и поддержании физиологической функции кишечника при старении организма и при воздействии экологически неблагоприятных факторов.

Изучение процессов клеточного обновления эпителиоцитов и нейроэндокринных клеток кишечника при естественном старении и при воздействии ионизирующего излучения представляет большой интерес, поскольку известно, что облучение в сублетальных дозах является моделью радиационного старения, что позволяет оценить лучевые воздействия как экологический фактор, способствующий ускорению старения организма. Обнаружено, что при радиационном старении происходит усиление пролиферативных процессов в кишечнике крыс, при этом общая популяция клеток, прошедших митоз, увеличивается в 2 раза. Увеличение популяции двух типов клеток слизистой оболочки кишечника (как эпителиоцитов, так и нейроэндокринных клеток), наблюдаемое при естественном и радиационном старении у млекопитающих, свидетельствует об активном участии механизмов клеточного обновления, обеспечивающих относительную возрастную сохранность пищеварительных функций.

Ключевые слова: кишечный эпителий, хромогранин А, протеин Ki-67, старение

В настоящее время общепризнано, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является мощным эндокринным органом. В нем локализуется более 20 типов эндокринных клеток, в которых синтезируется более 30 гормонов локального и общего значения.

Изучение сходства последствий облучения организма человека малыми дозами ионизирующих излучений с признаками естественного старения — активно развивающееся в настоящее время направление исследований в фундаментальной геронтологии.

Реакция различных тканей на действие ионизирующей радиации зависит от протекающих в них процессов регенерации. Эта зависимость неоднозначна и обусловлена как характером облучения, так и особенностями изучаемого объекта. Скорость,

с которой в различных тканях проявляются эффекты облучения, зависит от темпа обновления клеток, их дифференциации, динамики роста, старения и гибели. Для разных тканей эти показатели неодинаковы. Кишечный эпителий относится к числу наиболее радиочувствительных органов с высокой пролиферативной способностью [1].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что после аварии на Чернобыльской АЭС нарушения иммунитета у лиц, проживающих на зараженных территориях, занимают ведущее место [5]. Многие из этих нарушений подобны тем, что происходят в иммунной системе в процессе старения. Учитывая, что желудочно-кишечный тракт является важным нейроиммуноэндокринным органом, поиск средств защиты от длительного действия облучения в относительно малых дозах [3, 7] имеет большое значение и для профилактики возрастных иммунодефицитов.

Результаты исследований последних лет позволили установить, что ионизирующая радиация инициирует высвобождение из эндокринных и нейроэндокринных клеток биогенных аминов, которые, в свою очередь, запускают механизм ранних морфофункциональных сосудистых реакций [4, 10]. Эти реакции становятся одним из ведущих патогенетических факторов, усиливающих первоначальные повреждения клеток и тканей, поскольку одновременное высвобождение разных по механизмам действия вазоактивных аминов и их локальное накопление в ткани способствуют развитию микроциркуляторного шока и гипоксии.

Целью данной работы явилось изучение возрастных особенностей пролиферации эпителиоцитов и динамики популяции нейроэндокринных клеток кишечника при естественном и радиационном старении.

Материалы и методы

Для изучения естественного и преждевременного (радиационного) старения были исследованы образцы кишечного эпителия 40 самцов крыс линии Wistar. Животных содержали в обычных условиях вивария при дневном освещении на сбалансированном рационе питания. Все животные были разделены на четыре группы: 1-я — необлученные 3-месячные крысы; 2-я — необлученные 18-месячные крысы; 3-я — облученные 3-месячные крысы; 4-я — облученные 18-месячные крысы.

Гамма-облучение выполнено на аппарате ЛУЧ-1 (источник ^{60}Co ; мощность дозы $17,166 \cdot 10^{-4}$ Гр/с). Животные получали ежедневную дозу 6 Гр в течение 7 сут. Выбор данной схемы эксперимента обусловлен тем, что компенсаторная пролиферация и другие процессы, изменяющие клеточную кинетику, наиболее ярко проявляются при фракционированном и протрагированном облучении [2].

Умерщвление животных и выделение органов проводили утром с 10 до 12 ч при естественном освещении под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) на 7-е сутки после облучения. Полученный материал кишечного эпителия был подвергнут фиксации в нейтральном растворе формалина ($\text{pH}=7$), дегидратации и залит в парафин по стандартной методике. Из парафиновых блоков на микротоме Leica 540M были приготовлены срезы толщиной 3–5 мкм и нанесены на чистые стекла, обработанные поли-L-лизинном. Для морфологического изучения срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Хромогранин А (Chr A) является главным представителем семейства гранинов, состоящего из кислых секреторных гликопротеинов, которые экспрессируются во всех эндокринных и нейроэндокринных клетках. Пептиды семейства гранинов участвуют в упаковке пептидных гормонов и нейротрансмиттеров в гранулы благодаря своей способности агрегироваться в областях с низким pH и высоким содержанием кальция в транссети пластинчатого комплекса [9]. Исходя из этого, Chr A используют в качестве иммуногистохимического маркера нейроэндокринных клеток [8, 11].

Маркер Ki-67 является показателем пролиферативной активности эпителиоцитов. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся во всех фазах (G1, S, G2 и M) клеточного цикла, кроме G0.

Для верификации в тканях кишечного эпителия экспрессии Ki-67 и Chr A использовали иммуногистохимический метод с применением авидин-биотиновой системы визуализации с последующей морфометрической обработкой на системе компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon) и лицензионной программы Videotest Morphology 5.0. Оценивали два параметра: оптическую плотность и долю суммарной площади иммуноокрашенных структур. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с применением программы Statistica 5.0.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования позволили зарегистрировать увеличение экспрессии протеина Ki-67 по оптической плотности у 3-месячных облученных крыс (по сравнению с необлученными) в 1,2 раза. В то же время, по площади экспрессии данный показатель увеличивается в группе 3-месячных необлученных крыс (по сравнению с облученными крысами) в 2,3 раза, что свидетельствует об усилении пролиферативного потенциала как отдельных клеток, так и популяции в целом при воздействии ионизирующей радиации.

У 18-месячных облученных крыс также зарегистрировано усиление экспрессии протеина Ki-67 по оптической плотности (по сравнению с необлученными) в 1,2 раза, в то же время по площади экспрессии данный показатель увеличивается в группе 18-месячных необлученных крыс (по сравнению с облученными) в 2 раза. Эти данные также свидетельствуют о повышении изолированной активности всего пула кишечного эпителия при действии ионизирующей радиации.

Изучение влияния радиации на экспрессию протеина Ki-67 как модели преждевременного старения предполагает сравнение разновозрастных групп крыс между собой (рис. 1, 2).

Из представленных данных видно, что уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 с возрастом снижается, причем под действием радиационного облучения площадь экспрессии значительно уменьшается, что отражает подавление пролиферативных процессов в кишечном эпителии. В то же время, интенсивность окрашивания иммунопозитивных к Ki-67 структур под действием радиации увеличивается, что свидетельствует о сохранении пролиферативного потенциала отдельных клеток, тогда как клеточное обновление популяции в целом снижается под действием радиации.

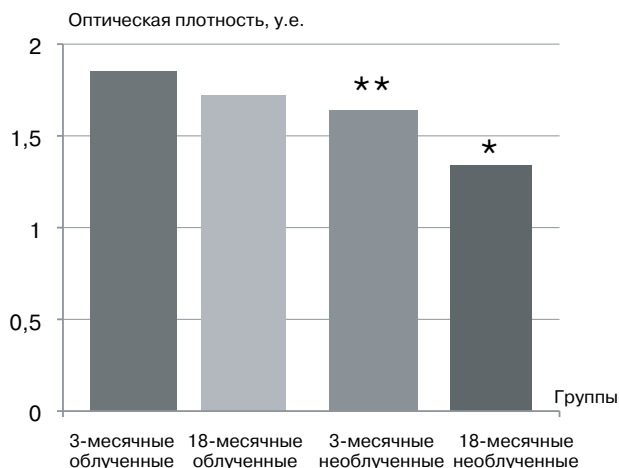


Рис. 1. Оптическая плотность экспрессии протейна Ki-67 облученных и необлученных крыс разного возраста ($p < 0,05$)

* Достоверное отличие от 3-месячных облученных крыс

** Достоверное отличие от 18-месячных облученных крыс

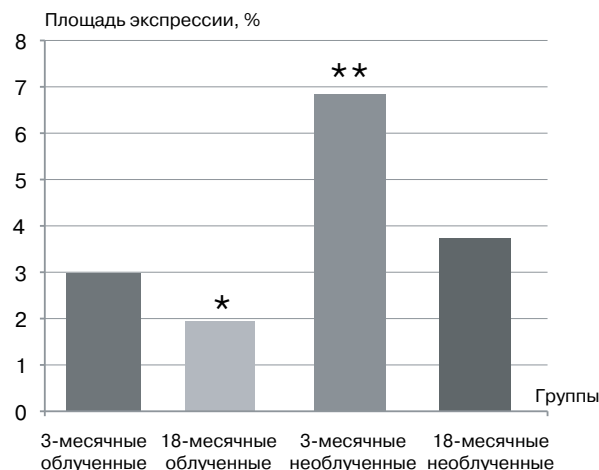


Рис. 2. Площадь экспрессии протейна Ki-67 облученных и необлученных крыс разного возраста ($p < 0,05$)

* Достоверное отличие от 3-месячных облученных крыс

** Достоверное отличие от 18-месячных необлученных крыс

Используемый непараметрический критерий Манна—Уитни для сравнения двух независимых признаков подтвердил достоверность статистически значимых различий ($p < 0,05$) оптической плотности (1-я, 2-я группы — $p = 0,002$; 1-я, 3-я группы — $p = 0,001$; 1-я, 4-я группы — $p = 0,002$; 2-я, 3-я группы — $p = 0,001$; 2-я, 4-я группы — $p = 0,003$; 3-я, 4-я группы — $p = 0,002$) и площади экспрессии (1-я, 2-я группы — $p = 0,002$; 1-я, 3-я группы — $p = 0,001$; 1-я, 4-я группы — $p = 0,001$; 2-я, 3-я группы — $p = 0,001$; 2-я, 4-я группы — $p = 0,002$; 3-я, 4-я группы — $p = 0,002$) по каждой сравниваемой паре групп.

Проведенные исследования позволили зарегистрировать уменьшение экспрессии маркера Хр А по оптической плотности у 3-месячных облученных крыс (по сравнению с необлученными) в 1,2 раза. В то же время, по площади экспрессии данный показатель увеличивается в группе 3-месячных необлученных крыс (по сравнению с облученными) в 2,1 раза, что свидетельствует об усилении активности нейроэндокринных клеток кишечного эпителия при действии ионизирующей радиации.

У 18-месячных облученных крыс также зарегистрировано ослабление экспрессии маркера Хр А по оптической плотности (по сравнению с необлученными) в 1,3 раза, в то же время по площади экспрессии данный показатель увеличивается в группе 18-месячных необлученных крыс (по сравнению с облученными) в 1,4 раза. Эти данные также свидетельствуют об уменьшении активности

нейроэндокринных клеток кишечного эпителия при действии ионизирующей радиации.

Изучение влияния радиации на экспрессию маркера Хр А как модели преждевременного старения предполагает сравнение разновозрастных групп крыс между собой (рис. 3, 4).

Проведенные исследования показали, что уровень экспрессии маркера нейроэндокринной дифференциации Хр А с возрастом снижается, причем под действием радиационного облучения площадь экспрессии значительно уменьшается, что свидетельствует о подавлении процессов синтеза и секреции гормонов в кишечном эпителии.

Используемый непараметрический критерий Манна—Уитни для сравнения двух независимых признаков подтвердил достоверность статистически значимых различий ($p < 0,05$) оптической плотности (группы 1-я, 2-я, $p = 0,002$; группы 1-я, 3-я, $p = 0,001$; группы 1-я, 4-я, $p = 0,002$; группы 2-я, 3-я, $p = 0,001$; группы 2-я, 4-я, $p = 0,003$; группы 3-я, 4-я, $p = 0,002$) и площади экспрессии (группы 1-я, 2-я, $p = 0,002$; группы 1-я, 3-я, $p = 0,001$; группы 1-я, 4-я, $p = 0,001$; группы 2-я, 3-я, $p = 0,001$; группы 2-я, 4-я, $p = 0,002$; группы 3-я, 4-я, $p = 0,002$) по каждой сравниваемой паре групп.

Из данных таблицы видно, что зависимость экспрессии одного маркера от другого отсутствует, что отражает их независимую секрецию.

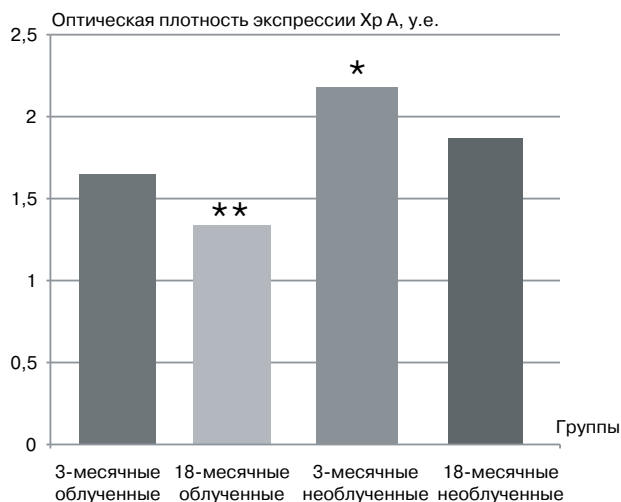


Рис. 3. Оптическая плотность экспрессии маркера Хр А облученных и необлученных крыс разного возраста ($p < 0,05$)

* Достоверное отличие от 18-месячных необлученных крыс

** Достоверное отличие от 3-месячных облученных крыс



Рис. 4. Площадь экспрессии маркера Хр А облученных и необлученных крыс разного возраста ($p < 0,05$)

* Достоверное отличие от 3-месячных необлученных крыс

** Достоверное отличие от 3-месячных облученных крыс

Показатели корреляции Ki-67 и Хр А по группам, n=40

Группа (по 10 особей в каждой)	r	σ	$t_{эмп.}$	p
<i>Площадь экспрессии</i>				
3-месячные облученные (3-я)	-0,191	0,347	0,551	0,596
3-месячные необлученные (1-я)	0,109	0,351	0,312	0,762
18-месячные облученные (4-я)	-0,243	0,342	0,709	0,497
18-месячные необлученные (2-я)	0,071	0,352	0,202	0,843
<i>Оптическая плотность</i>				
3-месячные облученные (3-я)	-0,208	0,345	0,602	0,563
3-месячные необлученные (1-я)	-0,198	0,346	0,572	0,582
18-месячные облученные (4-я)	0,451	0,315	1,428	0,190
18-месячные необлученные (2-я)	0,493	0,307	1,600	0,140

Примечание. r — критические значения T-критерия Манна–Уитни на двустороннем уровне значимости, для данной выборки (n=10) совпадают с нормальным распределением; σ — стандартное отклонение от среднего; $t_{эмп.}$ — эмпирическое, то есть расчетное значение T-критерия Манна–Уитни между значениями площади экспрессии (оптической плотности) для маркеров Ki-67 и Хр А; p — вероятность того, насколько значения площади экспрессии (оптической плотности) для маркеров Ki-67 и Хр А коррелируют между собой

Выводы

Результаты исследования позволили установить, что эпителий кишечника является достаточно стабильной тканевой структурой, сохраняющей необходимый пул клеток для обеспечения пищеварительных функций при старении.

Оба типа клеток — эпителиоциты и нейроэндокринные клетки — проявляют возрастное усиление пролиферативной способности, увеличивая показатели экспрессии ключевых маркеров клеточного обновления в 1,5–2 раза.

Отсутствие корреляций между показателями пролиферативной активности эпителиоцитов и нейроэндокринных клеток свидетельствует о независимых механизмах функционирования обоих типов клеток слизистой оболочки кишечника при старении организма.

Полученные данные позволяют рассматривать эпителий кишечника млекопитающих как тканевую структуру с высокой степенью репарационных способностей, обеспечивающих физиологические функции на адекватном физиологическом уровне

как при старении организма, так и при воздействии экологически неблагоприятных факторов.

Литература

1. Бабаева А. Г. Кроветворные и лимфоидные органы // В кн.: Структурные основы адаптации нарушенных функций: Рук-во / Под ред. Д. С. Саркисова. М.: Медицина, 1987. С. 328–342.
2. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991.
3. Thakral C., Thomas L., Gajra A. et al. Plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient // J. clin. Oncol. 2009. № 1. P. 78–81.
4. Южаков В. В., Кветной И. М. APUD-механизм в эндокринных и неэндокринных клетках. Возможное значение биогенных аминов в патогенезе пострадиационных дисфункций // В кн.: Хирургия эндокринных желез. СПб., 1995. С. 211–213.
5. Хаитов Р. М., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009.
6. Beetz A., Messer G., Opperl T. et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids // Int. J. Radiat. Biol. 1997. Vol. 72. № 1. P. 33–43.
7. Feng S., Xu J., Wang F. et al. Nuclear localization of a complex of fibroblast growth factor(FGF)-1 and an NH2-terminal fragment of FGF receptor isoforms R4 and R1alpha in human liver cells // Biochim. Biophys. Acta. 1996. Vol. 10, Suppl. 1310. C. 67–73.
8. Ginaldi L., De Martines M., D'Ostilio A. et al. Cell proliferation and apoptosis in the immune system in the elderly // Immunol. Res. 2000. Vol. 21. № 1. P. 31–38.
9. Hendy G. N., Bevan S., Mattei M. G., Moulard A. J. Chromogranin A. // Clin. Invest. Med. 1995. Vol. 18. № 1. P. 47–65.
10. Kvetnoy I. M., Yuzhakov V. V., Molotkov A. O. et al. Diffuse neuroendocrine system: structural and functional effects of radiation injury to APUD-cells // Scanning Micr. 1996. Vol. 10. № 1. P. 112.
11. Morishita M., Kamei N., Ehara J. et al. A novel approach using functional peptides for efficient intestinal absorption of insulin // J. Control Release. 2007. Vol. 2. № 2. P. 177–184.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 71–75

E. A. Guselnikova¹, S. S. Kononov¹, V. O. Polyakova², I. M. Kvetnoy²

CELL RENOVATION IN GUT EPITHELIUM IN AGING

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg 199034

The ability to cell renovation of two basic cell types of intestinal mucosa is the important mechanism for the regulation and support of the gut physiological functions in aging and under the influence of the ecological negative factors.

The study of the processes of cell renovation of the intestinal epithelial and neuroendocrine cells in physiological and radiological aging has a great interest, because the irradiation in the sublethal doses could be considered as the model of artificial aging, and this fact enables studying of the radiological influence as the ecological factor, promoting the aging. In this study, the increase of cell proliferation in intestinal mucosa in physiological as well as artificial aging was observed. It was shown, that the total population of mitotic cells increases two times. These data testify about active participation of the mechanisms of cell renovation in the safety of gut functions during aging.

Key words: *intestinal epithelium, chromogranin A, protein Ki-67, aging*

*А. В. Куликов¹, Л. В. Архипова¹, Г. Н. Смирнова¹, Е. Г. Новоселова², Н. А. Шпурова¹,
Н. В. Шишова², Г. Т. Сухих³*

ЗАМЕДЛЕНИЕ ТЕМПА НЕОБРАТИМОЙ ВОЗРАСТНОЙ АТРОФИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ АТОПИЧЕСКОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ДЛИТЕЛЬНО КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЕЕ ТКАНИ *

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3; e-mail: Kulikov@iteb.ru; ² Институт биофизики клетки РАН, 142290 Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3;

³ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, 117815 Москва, ул. Акад. Опарина, 4

Разработан экспериментальный способ, позволяющий снизить темп необратимой возрастной атрофии вилочковой железы. Атопическая ауто трансплантация длительно криоконсервированной ее ткани позволяет затормозить старение организма по ряду исследованных биохимических и иммунологических показателей.

Ключевые слова: *возрастная атрофия вилочковой железы, криоконсервация, трансплантация, компенсация*

Роль вилочковой железы как одного из центров метаболической регуляции и центральных органов иммунитета не подвергается сомнению [3, 14]. Ее удаление приводит к дегрануляции соматотропных клеток гипофиза, снижению функции коры надпочечников и половых желез [16]. У мышей, тимэктомированных в неонатальном периоде, наблюдаются нарушения нейроэндокринных функций [21].

Вместе с тем, хорошо известно, что с возрастом происходит значительная необратимая возрастная инволюция вилочковой железы [9, 14]. Соответственно, снижается и продукция Т-лимфоцитов. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет, а затем начинается ее снижение. Возрастная инволюция вилочковой железы происходит не только у человека. У мыши, например, к 24-месячному возрасту продукция Т-клеток составляет 0,7 % от уровня продукции этих клеток новорожденными особями. К этому возрасту у мыши происходит почти полная редукция вилочковой железы: теряется и структура органа, и его функция [15]. Та же тенденция наблюдается и у крыс [8].

С другой стороны, работами многих авторов показана высокая эффективность тимэктомии в комплексном лечении миастении, но данная процедура обычно эффективна лишь при относительно небольшом сроке заболевания (3–8 лет) у больных не старше 50–60 лет. Операцию не рекомендуется делать пациентам с непрогредиентным течением заболевания и больным с исключительно глазной миастенией, так как она является непрогрессирующей формой с поражением только мышц глаз и век [5, 13, 17, 20, 22, 24].

В числе наиболее часто встречаемых гистогенетических типов новообразований средостения с принципиальными показаниями к тимэктомии в популяции взрослого населения Санкт-Петербурга за последние 10 лет оказались заболевания вилочковой железы (23,3 %). При этом, средний возраст пациентов составляет только 42,6 года [12, 17].

Таким образом, поводом к проведению представленных исследований послужил тот факт, что одним из распространенных способов лечения миастении является удаление вилочковой железы. Мы предположили, что собственная «молодая» вилочковая железа с высоким пролиферативным потенциалом может оказать весьма серьезную поддержку организму в зрелом и старческом возрасте. Для этого удалили часть вилочковой железы у молодых животных, подвергли ее длительной криоконсервации и затем трансплантировали тем же животным без опасения, что он отторгнется, так как это аутологичный материал.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №07-04-12048) и программы президиума РАН «Поддержка инноваций» 2006, 2007 гг.

Материалы и методы

В работе использовали крыс линии Wistar. Часть вилочковой железы у одномесячных животных вырезали и подвергали длительной (4,5 и 6,5 мес) криоконсервации, затем аутотрансплантаты пересаживали животным в жировую клетчатку. Через 3,5 мес исследовали животных по ряду гематологических, физиологических и иммунных показателей.

Умерщвление животных проводили с помощью глубокого эфирного наркоза.

После декапитации животным вскрывали грудную полость, извлекали вилочковую железу и помещали ее в солевой раствор Хенкса без фенолового красного с глюкозой (5 ммоль/л) и антибиотиком (гентамицин, 10 мкг/мл), содержащий 20 ммоль/л HEPES («Serva», США) pH 7,2, температура 37 °С. Вилочковую железу протирали через капроновый фильтр, однократно отмывали после центрифугирования (700 g, 5 мин) и ресуспендировали в растворе Хенкса или RPMI-1640 («Serva», США) до разной концентрации в интервале 10^5 – 10^8 клеток/мл. Концентрацию клеток определяли подсчетом в камере Горяева. Клетки инкубировали либо в пластиковых чашках Петри, либо в ячейках 96-луночного плоскодонного планшета.

Для криоконсервации тканей вилочковой железы применяли способ, уже отработанный для других объектов, представляющих собой гетерогенную клеточную систему, как, например, мозг моллюска, ткань семенника амфибий и т. п. [6, 7]. Замораживали кусочки ткани, не превышающие размеры $1 \times 1 \times 0,5$ мм. В качестве криопротектора применяли диметилсульфоксид в конечной концентрации 2М. Криопротектор добавляли и отмывали при t 0 °С постепенно, в течение 30 мин. Замораживание до -70 °С осуществляли в парах азота со скоростью 10 °/мин, затем образец погружали в жидкий азот (-196 °С). Размораживание проводили в водяной бане при t 40 °С до исчезновения кристаллов льда. Гематологические показатели определяли на анализаторе серии COULTER® AC • T 8 (фирма Beckman) с помощью стандартных наборов.

Кровь собирали в пробирки во время декапитации животных. Образцы крови выдерживали в течение 3–5 ч при t 4 °С, центрифугировали при 2 000 об/мин и отбирали супернатанты.

Концентрацию фактора некроза опухоли- α определяли в образцах разведенной 1:3 плаз-

мы крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). В работе использовали кроличьи поликлональные антитела к мышечному ФНО- α и соответствующие рекомбинантные белки (ФНО- α) для калибровки антител. Все антитела и белки-цитокнины были получены из PerigoTech (США). В качестве вторичных антител использовали козы IgG с биотином к иммуноглобулинам кролика (StessGen, Канада), затем раствор, содержащий биотин, конъюгированный пероксидазой хрена (ИМТЕК, Россия). Образцы плазмы помещали в 96-луночные планшеты для ИФА на ночь при t 4 °С. Через 1,5 ч после добавления первичных антител в лунки добавляли вторичные антитела, и планшеты инкубировали в течение 2 ч. После инкубации с вторичными антителами в лунки наносили по 100 мкл зеленого красителя ABTS (Sigma, США), растворенного в 0,05 М цитратном буфере, pH 4,0, с 0,01% H_2O_2 и после развития стабильной окраски реакцию останавливали добавлением 1,5 мМ NaN_3 , растворенного в 50 мМ цитратном буфере, pH 4,0. Каждый этап ИФА сопровождался многократным промыванием лунок PBS с 0,05% Твином 20. Оптическую плотность образцов измеряли при 405 нм на спектрофотометре для планшетов. Статистический анализ проводили с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Гематологические показатели исследовали в нескольких группах животных. Сначала их определили у 3-недельных, 14- и 20-месячных крыс. Их сравнивали с животными, которым проводили частичную тимэктомию в одномесячном возрасте, затем криоконсервировали кусочки вилочковой железы на 3,5 и 6 мес. Потом проводили аутотрансплантацию этих кусочков и еще через 3,5 мес проводили указанный анализ. Кроме этих групп, исследовали все возрастные контрольные группы, с которыми не проводили никаких хирургических манипуляций. В каждой группе животных было не менее трех особей. Мы полагаем, что аутотрансплантация иммунокомпетентных клеток с высоким пролиферативным потенциалом приведет к смещению гематологических показателей в сторону более молодых животных. Оказалось, что гематологическая система ведет себя крайне стабильно, и все исследованные нами показатели (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокритное число, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация

гемоглобина в эритроците, количество тромбоцитов) достоверно не отличаются от этих показателей в соответствующих данному возрасту контрольных группах животных, что может говорить об отсутствии в организме явных патологических изменений, связанных с трансплантацией клеток вилочковой железы. Мы не стали загружать статью большим количеством цифр из этого раздела работы, так как основной результат ее поддается изложению в описательной форме.

Одним из ключевых агентов, который регулирует синтез всех известных цитокинов, является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), чей метаболизм претерпевает изменения с возрастом. В литературе имеются достаточно противоречивые сведения, касающиеся изменений продукции ФНО- α с возрастом. Одни исследователи говорят об увеличении продукции ФНО- α у пожилых людей, другие утверждают обратное. Причиной такого разброса сведений является то, что пожилые люди почти всегда имеют хронические заболевания разной этиологии. Между тем доказано, что у здоровых лабораторных животных с возрастом происходит именно угнетение ФНО-продуцирующей активности клеток и снижение концентрации ФНО- α в плазме периферической крови [23].

Как видно из *табл. 1*, количество ФНО- α в плазме крови стареющих крыс 10,5 мес достоверно ниже (более чем в 3 раза), чем у молодых одномесячных животных. Длительная криоконсервация (4,5 мес 3-я группа и 6,5 мес 4-я группа) и последующая аутотрансплантация тимоцитов позволила достоверно увеличить количество ФНО- α по сравнению с его количеством у контрольных

животных того же возраста, то есть сместить этот показатель в сторону более молодых животных. По техническим причинам нам не удалось сохранить контрольную группу для 9-месячных крыс и, строго говоря, в таблице присутствует возрастной контроль только для 4-й группы животных. Но так как результаты в 3-й и 4-й группах достоверно не отличаются друг от друга и возрастная разница здесь не слишком велика, мы решили представить и результаты по 3-й группе.

Необратимая возрастная атрофия вилочковой железы и все вытекающие отсюда последствия связаны на широкий спектр нейроиммуноэндокринных взаимодействий. Не последнюю роль здесь играют стрессы разной этиологии, антагонистические взаимоотношения гормонов надпочечников и половые железы с гормонами вилочковой железы [1, 2, 4, 11, 18, 19].

Замедление темпа этого процесса до разумных пределов может, на наш взгляд, вместе с увеличением активности Т-клеточного звена иммунной системы способствовать увеличению продолжительности жизни подопытных животных. В наших предыдущих работах с трансплантацией иммунокомпетентных клеток в относительно иммунопривилегированные участки организма нам удалось показать, что достичь достоверного замедления темпа необратимой возрастной атрофии вилочковой железы в пределах разработанной модели возможно [9, 10]. В настоящем исследовании использован принципиально новый подход. Разрабатывая модель, мы опирались на то, что, во-первых, криоконсервация тканей делает их менее иммуногенными, во-вторых, собственная вилочковая железа, остановленная на раннем этапе развития (1 мес), еще в период отсутствия антагонизма между гормонами вилочковой железы и половыми, имеет очень высокий пролиферативный потенциал и, в-третьих, аутотрансплантат не вызывает в организме реакции отторжения. Все это позволило нам пересаживать ткань не в иммунопривилегированные области, как прежде, а в жировую клетчатку без применения иммунодепрессантов.

В *табл. 2* мы можем проследить динамику очень значительной возрастной атрофии вилочковой железы у контрольных крыс. Если количество тимоцитов у неполовозрелых одномесячных животных принять за 100 %, то наиболее интересующие нас на данном этапе 9- и 10,5-месячные крысы имеют только 7,4 и 4,9 % тимоцитов по сравнению с молодыми особями, а 19- и 20-месячные и того меньше — 1,5 и 0,9 %, соответственно.

Таблица 1

Количество ФНО- α в плазме крови крыс разного возраста до и после аутотрансплантации длительно криоконсервированной вилочковой железы

Группа	ФНО- α
1-я контрольная (одномесячные животные), %	100 \pm 6 (25 пг/мл)
2-я контрольная (10,5-месячные животные), %	29,2 \pm 3 $p < 0,01$
3-я (9-месячные животные после ауто-трансплантации), %	50,4 \pm 4 $p < 0,01$
4-я (10,5-месячные животные после ауто-трансплантации), %	54,9 \pm 7 $p < 0,01$

Примечание. Все измерения проводили индивидуально для каждого животного в девяти повторах. Результаты представлены как средние значения по трем животным (% от значения в 1-й группе)

Таблица 2

Изменение числа тимоцитов у крыс разного возраста

Возраст, мес	Число тимоцитов, $\cdot 10^7$
1	173 \pm 11 <i>n</i> =5
9	12,8 \pm 1,5 <i>n</i> =8, <i>p</i> <0,01
10,5	8,5 \pm 1,3 <i>n</i> =3, <i>p</i> <0,01
19	2,6 \pm 0,1 <i>n</i> =5, <i>p</i> <0,01
20	1,5 \pm 0,09 <i>n</i> =3, <i>p</i> <0,01

После того, как мы обозначили основные реперные точки, приступим к рассмотрению результатов, полученных после атопической пересадки длительно криоконсервированной вилочковой железы.

Мы видим, что после частичной тимэктомии одномесячных животных, последующей криоконсервации материала в течение 3,5 и 6 мес, ауто-трансплантации сохраненного материала наблюдается достоверное и очень значительное увеличение числа тимоцитов в опытных группах животных разного возраста. Анализ проводили у 9- и 10,5-месячных животных, то есть еще через 3,5 мес после ауто-трансплантации ткани. Сравнения проводили с контрольными крысами того же возраста, которым проводили ложную операцию. Как видно из табл. 3, в результате операции у опытной группы 9-месячных животных количество тимоцитов повысилось на 209 %, а у 10,5-месячных крыс этот показатель возрос на 225 %.

Таким образом, разработан способ, позволяющий снизить темп необратимой возрастной атрофии вилочковой железы. Модель позволяет исследовать фундаментальные основы снижения функциональной активности Т-клеточного звена иммунных реакций организма и искать трансплантологические и фармакологические пути компенсации этого процесса.

Литература

1. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 4. С. 4–15.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения // СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии // СПб.: Эскулап, 1999.
4. Бутенко Г. М. Старение иммунной системы // Пробл. старения и долголетия. 1998. Т. 7. № 3. С. 100–108.

Таблица 3

Число тимоцитов у разных групп животных после трансплантации клеток вилочковой железы в жировую клетчатку

Возраст, мес	Число тимоцитов, $\cdot 10^7$	
	контрольная группа	опытная группа
9	12,8 \pm 1,5 <i>n</i> =8	26,8 \pm 2,9 <i>n</i> =3 <i>p</i> <0,01
10,5	8,5 \pm 1,3 <i>n</i> =3	19,1 \pm 2,0 <i>n</i> =3 <i>p</i> <0,01

5. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Меркулова Д. М. и др. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией // Хирургия. 2003. № 10. С. 15–20.

6. Гахова Э. Н., Чекурова Н. Р., Кислов А. Н. Гигантские нейроны сохраняют жизнеспособность после глубокого замораживания мозга пресноводного моллюска // Криобиология. 1989. № 1. С. 19–23.

7. Ивлиева Н. А., Дмитриева Е. В., Гахова Э. Н. Криоконсервированные нейроны моллюска способны к морфологической дифференцировке в культуре *in vitro* // Биофизика. 2004. Т. 49. Вып. 4. С. 710–714.

8. Куликов А. В., Архипова Л. В., Новоселова Е. Г. и др. Атопически трансплантированные ткани вилочковой железы способны дистантно изменять метаболический статус организма // Биофизика. 2008. Т. 53. Вып. 6. С. 1141–1149.

9. Куликов А. В., Архипова Л. В., Смирнова Г. Н. и др. Исследование возможности снижения темпа необратимой возрастной инволюции вилочковой железы с помощью пересадки иммунокомпетентных или нейтральных тканей // Докл. РАН. 2007. Т. 414. № 3. С. 412–414.

10. Куликов А. В., Новоселова Е. Г., Корыстов Ю. Н. и др. Возрастная инволюция вилочковой железы: способы замедления // Успехи геронтол. 2005. Вып. 17. С. 82–86.

11. Лабунец И. Ф., Терешина О. П., Макслюк Т. В. Новые подходы к применению тималина и эпителина в стареющем организме // Фармакол. вестн. 1997. № 1. С. 45–47.

12. Пищик П. К. Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения // Вестн. СПбГУ. 2008. Сер. 11. Вып. 2. С. 101–108.

13. Пищик В. Г., Яблонский П. К., Нуралиев С. М. Результаты тимэктомии для лечения аутоиммунной миастении при поражении вилочковой железы // Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья (Воронеж). 2007. № 30. С. 37–39.

14. Смирнов В. С., Фрейдлин И. С. Иммунодефицитные состояния // СПб.: Фолиант, 2002.

15. Фрейдлин И. С. Загадки тимуса: Возраст и иммунитет // Сорос. образов. журн. 1997. № 5. С. 26–29.

16. Чеснокова В. М., Иванова М. Н., Грунтенко Е. В. Эндокринная функция вилочковой железы // Успехи соврем. биол. 1984. Т. 97. Вып. 3. С. 435–436.

17. Яблонский П. К., Пищик В. Г., Нуралиев С. М. и др. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения // Вестн. СПбГУ. 2008. Сер. 11. Вып. 2. С. 109–117.

18. Drachman D. B. Myasthenia gravis // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. 25. P. 1797–1810.

19. Goya R. G. Homeostasis, thymus hormones and aging // Gerontology. 1999. Vol. 45. № 3. P. 174–178.

20. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies — patient management // Neurologist. 2003. Vol. 9. № 2. P. 77–92.

21. Labunets I. F. Age-related biorhythmical disfunction of the pineal gland, thymus and hypophysial-adrenal system in healthy subjects // Aging: immunol. infect. dis. 1996. Vol. 6. № 3. P. 167–176.

22. Nuraliev S. M., Pischik V. G., Kuznetsov I. M., Yablonsky P. K. Results of thymectomy for myasthenia gravis (MG) treatment // Europ. Resp. J. 2002. Vol. 20. Suppl. 38. P. 152–153.

23. Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factor // Ann. Rev. Immunol. 1997. № 10. C. 411–452.

24. Zielinski M., Kuzdzaf J., Szlubowsky A., Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis // Ann. thorac. Surg. 2004. Vol. 78. № 1. P. 253–258.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 76–80

*A. V. Kulikov¹, L. V. Arkhipova¹, G. N. Smirnova¹, E. G. Novoselova², N. A. Shpurova¹,
N. V. Shishova², G. T. Sukhikh³*

SLOWING DOWN THE RATE OF IRREVERSIBLE AGE-RELATED ATROPHY OF THE THYMUS GLAND BY ATOPIC AUTOTRANSPLANTATION OF ITS TISSUE, SUBJECTED TO LONG-TERM CRYOCONSERVATION

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, RAS, 3 Institutskaya ul., Pushchino, Moscow region 142290; ² Institute of Cell Biophysics, RAS, 3 Institutskaya ul., Pushchino, Moscow region 142290; ³ Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Akad. Oparina ul., Moscow 117815

An experimental procedure has been developed enabling to slow down the rate of irreversible atrophy of the thymus gland. The atopic autotransplantation of its tissue subjected to prolonged cryoconservation enables one to inhibit the aging of the organism with respect to several biochemical and immunological indicators.

Key words: *age-related atrophy of the thymus, cryoconservation, transplantation, compensation*

С. Д. Иванов, Е. Г. Кованько, В. А. Ямшанов

ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий, 197758 Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: crirr@peterlink.ru

В модельных экспериментах установлены закономерности ранних биологических реакций, восстановления и сокращения продолжительности жизни крыс после γ -облучения животных в низких (25 и 50 сГр) или среднелетальных (600 сГр) дозах в сочетании с разными режимами введения ионов железа (60–63 мг/л) с питьевой водой.

Ключевые слова: радиационно-химические воздействия, анеуплоидия, лейкопения, сокращение продолжительности жизни

Неблагоприятные последствия радиационных воздействий на человека при разных технологических процессах, при диагностике в здравоохранении, авариях на атомных энергетических установках, а также возрастание числа террористических актов стимулируют выявление факторов, которые могут модифицировать лучевое поражение. Известно об образовании свободных радикалов при радиоллизе воды в случае действия ионизирующего излучения [1], а также о том, что ионы железа способны существенно увеличить число супероксидных ионов [5]. Таким образом, можно полагать, что даже при низких дозах γ -облучения дополнительное введение ионов железа может привести к увеличению числа повреждений ДНК и соответствующих отдаленных последствий. Задачей настоящей работы было установление в модельных экспериментах закономерности ранних биологических реакций, восстановления и изменения продолжительности жизни крыс после γ -облучения животных в низких и среднелетальных дозах в сочетании с разными режимами введения ионов железа с питьевой водой.

Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на 333 белых беспородных крысах самцах разводки питомника РНЦРХТ Росмедтехнологий. Возраст животных к началу эксперимента был 3–4 мес (масса 150–180 г). Крыс содержали в виварии Центра до

естественной гибели, при этом они получали стандартный корм. Световой режим в контрольной и опытных группах был одинаковым. Все животные были разделены на следующие группы: 1-я — контрольная; 2-я — животные, получавшие в качестве питьевой железосодержащую воду (ЖСВ) *ad libitum*; 3-я, 4-я, 5-я — животные, облученные в дозах 25, 50 и 600 сГр, соответственно; 6-я, 7-я, 8-я — животные, получавшие с питьем ЖСВ в течение 30 сут перед облучением и после облучения в дозах 25, 50 и 600 сГр, соответственно; 9-я, 10-я, 11-я — животные, получавшие с питьем ЖСВ в течение 30 сут только после облучения в дозах 25, 50 и 600 сГр, соответственно.

Крыс контрольной группы поили из стандартных поилок водопроводной водой (концентрация железа — 0,2–0,3 мг/л), а в подопытных группах животные получали воду, содержащую ионы железа в концентрации 60–63 мг/л.

Общее равномерное облучение животных проводили на установке «ИГУР-1» (Cs^{137} , МД=44 сГр/мин); γ -воздействие осуществляли в низких дозах — 25 и 50 сГр и в среднелетальной — 600 сГр. Исследовали ранние эффекты — через 24 ч после облучения — и результаты восстановления — 30 сут после радиационного воздействия.

Анализируемый материал получали из хвостовой вены животных прижизненно в объеме 0,1 мл цельной крови. Гематологические исследования проводили с использованием стандартных гематологических методик: камерно-меланжерного — для определения числа лейкоцитов и эритроцитов; лейкоцитарные формулы определяли с помощью микроскопического подсчета клеток в мазках крови, фиксированных и окрашенных эозином Лейшмана; концентрацию гемоглобина измеряли с помощью колориметра (КФК-2) при длине волны 540 нм по калибровочной кривой.

Определение генотоксических эффектов в лейкоцитах крови осуществляли, как описано ра-

нее [2]. Способ включал измерение концентрации ДНК лейкоцитов крови (мкг/мл) с использованием флуоресцентного красителя — 4',6-диамидино-2-фенилиндола и последующий расчет величины индекса ДНК — содержания ДНК на один лейкоцит пробы (пг/кл).

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами с использованием *t*-критерия Стьюдента и расчета коэффициента корреляции Пирсона—Брауэ.

Результаты и обсуждение

При использовании в качестве питьевой ЖСВ объем жидкости, потребленной необлученными крысами, не отличался от объема водопроводной воды, выпитой животными контрольной группы.

Объем водопроводной воды, потребленной животными, облученными в дозах 25 и 50 сГр, достоверно не отличался в сравнении с количеством воды, выпитой необлученными крысами, и составлял 10,7—8,2 мл на 100 г массы тела. При использовании в качестве питьевой ЖСВ у облученных крыс этот показатель составлял 9,3—8,3 мл на 100 г массы, что также не отличалось от контрольных величин.

Количество водопроводной воды, выпитой животными, облученными в дозе 600 сГр, в течение 1-й недели после лучевого воздействия было снижено на 30 % ($p < 0,05$) по сравнению с объемом воды, выпитой животными в контрольной группе. В течение 2-й и 3-й недель после γ -воздействия объем воды, выпитой облученными крысами, не отличался от аналогичного параметра в контрольной группе, однако в течение 4-й недели облучен-

Таблица 1

Изменения гематологических и биохимических показателей крови крыс через 24 ч после облучения

Группа животных	Лейкоциты	Индекс ДНК	Гранулоциты	Лимфоциты	Эритроциты	Гемоглобин
1-я — контрольная (водопроводная вода); $n=33$	100±13,4 % (14,9±2,0·10 ⁹ /л)	100±12,8 % (8,77±1,12 пг/кл)	100±14,1 % (4,2±0,59·10 ⁹ /л)	100±16,4 % (11,0±1,8·10 ⁹ /л)	100±3,4 % (5,85±0,19·10 ¹² /л)	100±2,3 % (150,0±3,45 г/л)
2-я — железосодержащая вода (ЖСВ); $n=10$	135,1±18,4 %	135,4*±9,1 %	117,0±21,5 %	191,8*±24,1 %	99,1±2,2 %	97,1±1,1 %
3-я — облучение в дозе 25 сГр; $n=10$	97,0±13,3 %	107,1±19,0 %	88,8±16,2 %	87,9±15,1 %	101,5±4,6 %	98,4±4,8 %
4-я — облучение в дозе 50 сГр; $n=10$	69,4±12,1	108,6±28,4 %	69,7±15,6 %	63,9±9,2 %	101,4±2,5 %	96,2±2,9 %
5-я — облучение в дозе 600 сГр; $n=45$	21,3**±2,0 %	113,0±14,3 %	84,4±13,9 %	8,2**±1,1 %	99,4±1,9 %	102,6±2,5 %
6-я — ЖСВ+25 сГр; $n=16$	102,8±14,1 %	148,7*±16,3 %	127,9±20,7 %	86,4±11,3 %	109,3*±2,5 %	108,6**±1,4 %
7-я — ЖСВ+50 сГр; $n=18$	86,7±9,4 %	126,3±20,4 %	139,1±20,3 %	68,4±10,2 %	107,4±2,5 %	104,1±2,3 %
8-я — ЖСВ+600 сГр; $n=20$	17,9**±1,7 %	89,5±1,9 %	102,7±12,2 %	9,8**±2,4 %	98,3±2,0 %	104,6±2,8 %
9-я — 25 сГр+ЖСВ; $n=10$	74,9±5,6 %	97,2±9,3 %	80,2±7,2 %	61,8*±5,2 %	99,1±2,6 %	104,0±2,6 %
10-я — 50 сГр+ЖСВ; $n=10$	75,9±10,8 %	86,9±12,1 %	93,3±12,2 %	57,4*±9,2 %	92,3±2,0 %	90,1**±1,3 %
11-я — 600 сГр+ЖСВ; $n=19$	16,1**±2,3	118,6±18,2 %	44,2**±5,7 %	9,0**±2,6 %	86,5*±4,3 %	95,1±3,6 %

Здесь и в табл. 2: * и ** Величины, достоверно ($p < 0,05$ или $p < 0,01$) отличающиеся от контрольного уровня, соответственно

Изменения гематологических и биохимических показателей крови крыс через 30 сут после облучения

Группа животных	Лейкоциты	Индекс ДНК	Гранулоциты	Лимфоциты	Эритроциты	Гемоглобин
1-я — контрольная (водопроводная вода); n=21	100±18,6 % (19,4±3,6•10 ⁹ /л)	100±10,5 % (8,56±0,90 пг/кл)	100±15,6 % (4,1±0,64•10 ⁹ /л)	100±11,9 % (13,6±1,6•10 ⁹ /л)	100±2,4 % (5,85±0,14•10 ¹² /л)	100±2,3 % (150,0±3,45 г/л)
2-я — железосодержащая вода (ЖСВ); n=10	144,6±19,4 %	89,9±8,67 %	104,0±16,4 %	145,5±21,8 %	93,5±4,1 %	96,2±2,1 %
3-я — облучение в дозе 25 сГр; n=10	110,2±8,8 %	85,4±11,85 %	101,0±13,7 %	80,2±8,4 %	98,0±1,5 %	91,8±3,7 %
4-я — облучение в дозе 50 сГр; n=10	96,7±10,0	91,2±17,4 %	141,2±37,0 %	73,6±18,2 %	98,0±3,4 %	97,5±3,4 %
5-я — облучение в дозе 600 сГр; n=28	91,5±15,3	100,8±12,65 %	136,8±24,2 %	74,8±9,6 %	93,2*±2,6 %	88,2*±4,9 %
6-я — ЖСВ+25 сГр+ ЖСВ; n=10	119,3±14,4 %	122,9±16,90 %	100,5±18,3 %	123,7±14,7 %	96,2±1,2 %	94,5±1,9 %
7-я — ЖСВ+50 сГр+ ЖСВ; n=10	109,4±18,7 %	136,3±17,4 %	116,0±28,1 %	102,6±14,6 %	87,8±3,1 %	97,9±3,8 %
8-я — ЖСВ+600сГр+ ЖСВ; n=15	61,8±5,4 %	112,2±6,3 %	109,5±8,5 %	57,6**±9,5 %	109,4*±2,6 %	107,2*±2,3 %
9-я — 25 сГр+ ЖСВ; n=10	85,6±14,4 %	120,9±8,8 %	81,0±7,1 %	51,1*±6,5 %	100,0±3,9 %	92,2±3,4 %
10-я — 50 сГр+ ЖСВ; n=10	76,3±11,2 %	148,4±29,7 %	99,5±23,6 %	41,6**±5,5 %	98,3±2,7 %	91,3*±0,2 %
11-я — 600 сГр+ ЖСВ; n=19	88,8±11,2	122,0±14,3 %	136,2±21,0 %	54,9**±6,1 %	89,9*±3,2 %	87,9**±3,7 %

ные животные выпивали в 2 раза меньше воды, чем крысы контрольной группы.

В случае использования ЖСВ количество жидкости, выпиваемой облученными крысами в течение 1-й недели эксперимента, было снижено в 2 раза в сравнении с контрольной группой, но уже в течение 2-й недели эксперимента различия между этими группами сокращались на 20 %, а через 3 нед облученные животные потребляли ЖСВ на 23 % больше, чем крысы контрольной группы ($p < 0,05$). К 30-м суткам после облучения объем ЖСВ, выпитой облученными крысами, не отличался от объема водопроводной воды, выпиваемой необлученными животными.

Результаты обследования животных после предварительного введения ЖСВ крысам в течение 30 сут до облучения в ранние сроки после γ -воздействия приведены в табл. 1. Как можно видеть из представленных данных, предварительное введение ионов железа с питьевой водой (2-я

группа) увеличивало число лимфоцитов и величину индекса ДНК, но практически не оказывало влияния на изменение числа эритроцитов и концентрацию гемоглобина.

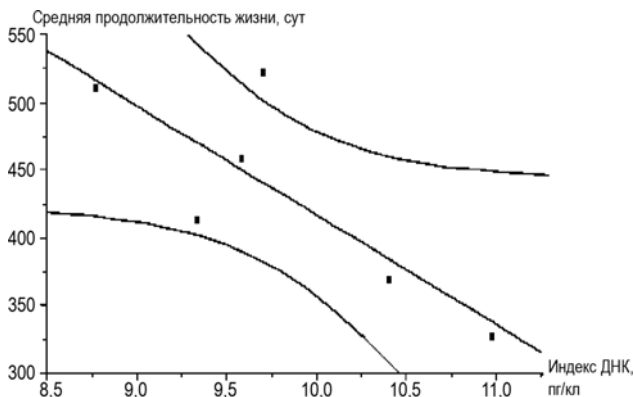
Лучевое воздействие в низких дозах не приводило к существенным ранним изменениям измерявшихся параметров, но после облучения в дозе 600 сГр (5-я группа) число лейкоцитов снижалось почти в 5 раз, что было обусловлено лимфоцитарной фракцией белых клеток крови.

У облученных животных в случае предварительного введения ЖСВ, по сравнению с крысами из контрольной группы, следует отметить, прежде всего, повышение величины индекса ДНК при сочетанном воздействии в дозе 25 сГр (6-я группа). Такое возрастание этой величины, как было показано нами ранее, соответствовало появлению клеток с анеуплоидным содержанием ДНК [3]. У подопытных крыс 6-й группы также наблюдалось увеличение числа эритроцитов и концентрации

Изменения продолжительности жизни крыс при радиационном воздействии в низких дозах при дополнительном введении ионов железа

Группа животных	Средняя продолжительность жизни, сут
Контрольная (водопроводная вода)	530±18
Введение ЖСВ (60 сут)	369±49*
Облучение в дозе 25 сГр	413±34*
Облучение в дозе 50 сГр	459±42
Введение ЖСВ+25 сГр+ЖСВ	327±48*
Введение ЖСВ+50 сГр+ЖСВ	522±40

* Величины, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольного уровня



Взаимосвязь величины индекса ДНК крови крыс через 24 ч после облучения в низких дозах и введения ЖСВ со средней продолжительностью жизни животных

гемоглобина по сравнению с контрольными животными 1-й группы. После сочетанного воздействия в дозе 600 сГр (8-я группа) была зарегистрирована лейкопения, в основном за счет лимфоцитов.

Результаты введения ЖСВ после облучения животных показали, что в ранние сроки после γ -воздействия во всех исследованных дозах наблюдалась лимфопения (9–11-я группы), а после подведения дозы 600 сГр, кроме того, и гранулоцитопения, что, в итоге, приводило к выраженной лейкопении. У крыс 11-й группы было снижено число эритроцитов крови. При введении ЖСВ вместо водопроводной крысам, облученным в дозе 50 сГр (10-я группа), концентрация гемоглобина снижалась в сравнении с контрольным уровнем.

Результаты обследования животных через 60 сут после введения ЖСВ показали, что происходила нормализация показателей у крыс 2-й группы (табл. 2). Через 30 сут после γ -воздействия без дополнительного введения ионов железа наблюдалось восстановление числа лейкоцитов у крыс, облученных в дозе 600 сГр, однако у крыс 5-й группы были снижены показатели гемогло-

бина. В случае введения ЖСВ крысам в течение 30 сут до и после облучения наблюдалась лимфопения лишь при γ -воздействии в дозе 600 сГр (8-я группа). В случае введения ЖСВ только после облучения лимфопения была зарегистрирована также и при низких дозах γ -воздействия (9–11-я группы). У крыс 11-й группы наблюдалось, кроме того, снижение показателей гемоглобина (см. табл. 2).

Результаты регистрации естественной длительности жизни крыс после лучевого воздействия в низких дозах показали, что при облучении в дозе 25 сГр в сочетании с введением ЖСВ (30 сут до облучения и 30 сут после) или без облучения имело место значимое сокращение средней продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Как было показано выше (см. табл. 1), в ранние сроки при этом было зарегистрировано увеличение анеуплоидности лейкоцитов. При облучении в дозе 50 сГр существенного сокращения продолжительности жизни не наблюдалось (возможно, в связи с «включением» репарационных процессов). Изменения величины средней продолжительности жизни при низких дозах лучевого воздействия достоверно коррелировали ($R=0,812$; $p < 0,05$) только с изменениями величин индекса ДНК через 24 ч после облучения (рисунок), но не с изменениями других измерявшихся параметров. Уравнение регрессии при этом имело следующий вид: СПЖ (сут) = $1224,7 - 80,8 \times \text{индекс ДНК}_{24\text{ч}}$ (отн. ед.), где СПЖ — средняя продолжительность жизни. Полученные нами результаты согласуются с ранее установленными данными о сокращении продолжительности жизни крыс после лучевых воздействий в низких дозах в результате введения животным радионуклидов [4].

Выводы

Таким образом, изучение дополнительного введения ионов железа с питьевой водой и низких доз радиации позволило выявить у крыс гиперчувствительную в генетическом аспекте область при сочетанных воздействиях ионов железа + облучения в дозе 25 сГр. Наблюдавшееся при этом раннее нарушение стабильности генома сопровождалось неблагоприятными отдаленными последствиями — сокращением продолжительности жизни подопытных животных. Подобный феномен был описан нами ранее и при радиационно-ртутных воздействиях [2].

При облучении крыс в дозе 600 сГр (5-я группа) в наших экспериментах была зарегистрирована $24/45=53,3\%$ выживаемость животных за 30 сут наблюдения, при этом средняя продолжительность жизни составляла $20,9\pm 1,7$ сут. Введение ЖСВ в течение 30 сут (11-я группа) несколько уменьшало долю выживших после облучения животных (до $8/19=42,1\%$), тогда как средняя продолжительность жизни при этом сокращалась почти в 2 раза — до $11,0\pm 0,4$ сут ($p<0,05$). Возможно, это было обусловлено, в значительной степени, примерно двукратным снижением количества гра-

нулоцитов, а также менее существенным (примерно на 13%), но достоверным ($p<0,05$) уменьшением количества эритроцитов (ср. 11-ю и 5-ю группы в табл. 1). Следовательно, дополнительное введение ионов железа с питьевой водой после γ -воздействия существенно сокращает продолжительность жизни животных, облученных в среднелетальных дозах.

Литература

1. Газиев А. И. Повреждение ДНК в клетках под действием ионизирующей радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 6. С. 630–638.
2. Иванов С. Д., Кованько Е. Г., Ямшанов В. А. Изменения ДНК лейкоцитов крови при малых дозах радиационно-химических воздействий и сокращение продолжительности жизни животных // Клиническая геронтология. 1999. № 3. С. 21–29.
3. Иванов С. Д., Собуцкий М. П., Монахов А. С., Кованько Е. Г. Экспрессная оценка генотоксических эффектов низких доз радиационно-ртутных воздействий // Токсикологический вестник. 2008. № 1. С. 21–25.
4. Монахов А. С. Уровень аберрантных лимфоцитов в крови крыс и продолжительность жизни животных после инкорпорирования радионуклидов // Радиобиология. 1987. Т. XXVII. Вып. 5. С. 691–693.
5. Gutteridge J. M. C., Rowley D. A., Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salt: detection of 'catalytic' iron and antioxidant activity in extracellular fluids // Biochem. J. 1982. Vol. 206. P. 605–609.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 81–85

S. D. Ivanov, E. G. Kovanko, V. A. Yamshanov

THE INFLUENCE OF FERRIC ION ADDITIONAL INTRODUCTION ON THE LIFE SPAN OF IRRADIATED ANIMALS

Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya ul., Pesochny, St. Petersburg 197758; e-mail: crirr@peterlink.ru

There were established regularity of early biological reactions, restoration and life span shortening in rats after γ -irradiation of animals with low (25 and 50 cGy) or 600 cGy doses in combination with various regimen of ferric ions introduction with drinking water (60–63 mg/l).

Key words: radiation-chemical influence, aneuploidy, leucopenia, life span shortening

В. В. Костылева¹, М. С. Борц², Е. Г. Николаева², Г. А. Рыжак¹

ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ БИОАНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА ЭКСТРАКТА ЖЕНЬШЕНЯ В МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОГО СТАРЕНИЯ НА ФОНЕ ОБРАЗОВАНИЯ РАДИОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: valerianka85@mail.ru; ² Химико-биологическое объединение при РАН «Фирма Вита»; Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, 19, пом. 35-Н

В работе продолжено изучение геропротекторных свойств биоантиоксидантного комплекса «Неовитин®», полученного из биомассы культуры женьшеня, на фоне образования радиогенных опухолей. Препарат применяли у лабораторных животных, подвергавшихся хроническому γ -облучению малыми дозами, в течение всего периода облучения и 30 сут в постлучевом периоде. Доказано выраженное антиканцерогенное действие «Неовитина®», заключающееся в уменьшении образования радиогенных опухолей, в том числе злокачественных, а также в уменьшении их спектра.

Ключевые слова: биоантиоксидантный комплекс женьшеня, радиогенные опухоли, старение

Интенсивные испытания ядерного оружия в середине прошлого столетия, использование атомной энергии и ионизирующего излучения в промышленности привели к значительному увеличению радиационного фона на нашей планете [4]. Если до 50-х гг. XX в. основным фактором непосредственного воздействия радиации считалось прямое радиационное поражение некоторых особо радиочувствительных органов и тканей — кожи, костного мозга и центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта (формирование лучевой болезни) [8], то теперь большое внимание уделяется опосредованным и отдаленным эффектам облучения, а также влиянию малых доз искусственной радиации на живое [1, 7]. В данном случае для стохастических, вероятностных последствий облучения речь идет не о тяжести поражений, а о повышении частоты случаев проявления лейкозов, злокачественных опухолей и сокращения средней ожидаемой продолжительности жизни [1, 7, 8]. При длительном действии излучения в малых дозах патологические перестройки в организме накапливаются постепенно и формируются, преимущественно, путем интенсификации перекисных процессов с участием радикальных форм кислоро-

да, что и является, зачастую, причиной появления опухолей и сокращения продолжительности жизни [6, 8]. При продолжительном действии излучения баланс про- и антиоксидантов смещен в сторону интенсификации свободнорадикальных процессов [8]. Соответственно, для защиты организма от непрерывного действия ионизирующей радиации низкой интенсивности необходимо использовать в качестве лечебно-профилактических средств для повышения порога устойчивости к радиационному канцерогенезу и ресурса толерантности к преждевременному старению нетоксичные препараты природного происхождения с пролонгирующим действием, обладающие антиоксидантным свойством [5].

Цель данной работы — изучить потенциальное противорадиационное действие биоантиоксидантного комплекса (БАК) экстракта женьшеня «Неовитин®» [2] в условиях общего хронического γ -облучения на фоне образования радиогенных опухолей.

Материалы и методы

Изучение антиканцерогенного действия БАК «Неовитин®» проводили в модели преждевременного радиационного старения на белых беспородных крысах с массой тела 150–170 г разводки ЦНИРРИ МЗ РФ (всего 210 животных). Были сформированы три экспериментальные группы по 70 крыс в каждой: 1-я — биологическая контрольная (животных не подвергали облучению и не давали БАК «Неовитин®»); 2-я — группа облученных крыс (животных подвергали массивному хроническому γ -облучению, но не давали «Неовитин®»); 3-я — облученные животные, получавшие БАК «Неовитин®».

Крысы 2-й и 3-й групп подвергали круглосуточному γ -облучению на специальной установке хронического облучения «Гаммарид» в течение 31 сут в суммарной дозе 9,37 Гр. Облучение проводили двумя источниками Кобальт-60, направленными навстречу друг другу. Стеллажи с клетками для животных располагали перпендикулярно оси, соединяющей источники, на расстоянии 2 м от них. Измерения радиационного фона в зоне облучения осуществляли клиническим дозиметром «Роботрон-2300» с цифровой индикацией и ионизационной камерой и проводили в воздухе в тех точках, где располагались клетки с животными. Доверительная граница погрешности дозы в центре облучаемой крысы равнялась 1,47 рад/ч (6%), средняя мощность дозы по каждой клетке имела значение 1,78 рад/ч, общее время облучения составило 706 ч, полная доза облучения — 9,73 Гр.

Ежедневно на 15–20 мин гамма-установку отключали для кормления животных, получавших обычный лабораторный рацион, и включения в рацион животным 3-й группы суточной дозы БАК «Неовитин®». Его добавляли крысам в питьевую воду из расчёта 0,1 мл 40% спиртового раствора препарата на 100 г массы тела животного. Крысы получали препарат в течение всего периода облучения и 30 сут в постлучевом периоде. Облучённые животные (2-й группы) получали с водой 40% раствор этилового спирта также в расчёте 0,1 мл на 100 г массы тела. Накопленная доза БАК в расчёте на одну крысу за весь период введения препарата составила 24,6 мг.

Период наблюдения за животными составил 21 мес. В это время проводили ежедневный осмотр животных, учёт потреблённого препарата и изменения массы тела по данным ежемесячного взвешивания. Погибших животных подвергали патологоанатомическому вскрытию, органы крыс и все выявленные новообразования фиксировали в 10% формалине, заливали парафином, полученные гистологические препараты толщиной среза 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [3]. Полученный материал подвергали гистологической верификации [4]. Результаты исследования обрабатывали статистически по методу Фишера–Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Потребление БАК «Неовитин®» с питьевой водой крысы переносили хорошо, практически не наблюдалось снижения массы тела, которая дина-

мично возрастала до 12–14 мес примерно одинаково во всех группах, оставаясь в дальнейшем без существенных колебаний. Следует отметить, что крысы в группе, получавшей «Неовитин®» с питьевой водой, потребляли большее её количество.

За время эксперимента часть животных во всех группах погибла от интеркуррентных заболеваний, главным образом от пневмоний и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. До появления первой опухоли с начала эксперимента дожило в 1-й группе 60 крыс (85,7%), во 2-й — 47 (67,1%), в 3-й — 45 (64,2%). До 21-го месяца дожили, соответственно, 46 крыс (65,7%), 3 крысы (4,3%), 5 крыс (7,1%).

Средняя продолжительность жизни животных в сравниваемых группах составила: в 1-й — $527,5 \pm 23,4$ дня, во 2-й — $351,8 \pm 19,5$ дня, в 3-й — $335,9 \pm 17,7$ дня. Не обнаружено статистически достоверных различий в средней продолжительности жизни крыс 2-й и 3-й групп. Животные из биоконтрольной группы прожили достоверно ($p < 0,01$) в 1,5 раза дольше животных двух других групп.

Под влиянием хронического лучевого воздействия во 2-й группе в отдалённые сроки были обнаружены новообразования у 27 крыс из 47, доживших до сроков появления первой опухоли, что составило 57,4% от эффективного количества обследованных животных. Назначение же крысам БАК уменьшило общее число опухолей до 12 из 45, что составило 26,7% от эффективного количества крыс. В биоконтрольной группе к концу срока наблюдений (21 мес) опухоли возникли у 5 (8,3% от эффективного количества) животных.

Первое новообразование (фиброаденома молочной железы) отмечено у животных 1-й группы на 565-й день опыта. Во 2-й группе первая опухоль (гемангиоперицитомы) обнаружена на 202-й день опыта после облучения; в 3-й группе первая опухоль (фиброаденома молочной железы) выявлена на 257-й день опыта. Таким образом, средний латентный период развития опухолей у крыс 1-й группы составил $591,5 \pm 23,4$ дня, во 2-й — $452,9 \pm 22,1$ дня, 3-й — $447,5 \pm 27,4$ дня.

Наблюдение за животными 1-й группы показало, что у 5 крыс спонтанно развились опухоли, из них одна была злокачественная (эмбриональная рабдомиосаркома), остальные доброкачественные — фибромиомы (лейомиофибромы молочной железы). Хроническое γ -облучение вызвало у крыс появление широкого спектра опухолей разного гистогенеза. Во 2-й группе выявлено 27 опу-

холей, из которых 12 злокачественных (44,4%), также в этой группе отмечено самое большое количество комбинированных или смешанных (например, гемангиоперицитома представляла собой сочетание поверхностной и подкожной гемангиом) и множественных опухолей одного органа (25,9%). Назначение же животным БАК «Неовитин®» вызвало снижение как общего числа всех опухолей до 12, так и злокачественных новообразований до 4 (33,3%). Данные, полученные в двух сравниваемых группах облучённых животных, достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$), что убедительно свидетельствует о тормозящем влиянии БАК «Неовитин» на развитие радиогенных опухолей (табл. 1).

В результате гистологической верификации опухолей было установлено, что у необлучённых животных 1-й группы большинство новообразований связано с молочными железами. Сходная картина наблюдается и у крыс, получавших БАК в лечебных целях: 75% составляют опухоли молочных желез, тогда как у 2-й группы крыс 30%

опухолей имели иную природу и локализацию. Доброкачественные опухоли были представлены фибромиомами (лейомиофибромами) и фиброаденомами молочной железы разной величины, которые состояли из узлов неправильной формы, образованных плотной волокнистой тканью белого цвета, окружённых тонкой капсулой, на поверхности которой определялись участки некроза и кровоизлияний. Бластомогенное действие хронического лучевого воздействия характеризовалось расширением спектра опухолей. У подопытных крыс 2-й группы регистрировали опухоли разного гистогенеза, в том числе эпителиальные, соединительнотканые и лимфоидные злокачественные новообразования. У животных 3-й группы, напротив, лимфоидных и эпителиальных злокачественных новообразований почти не встречалось. Среди злокачественных опухолей в этой группе на 90% были представлены только соединительнотканые опухоли. Табл. 2 даёт представление о структурном многообразии обнаруженных опухолей. Таким образом, можно говорить о расширении спектра

Таблица 1

Сводные данные по результатам радиопротекторного действия БАК «Неовитин®» у хронически облучённых крыс

Группа животных	Число животных в группе, доживших до появления первой опухоли	Время появления первой опухоли, сут с момента облучения	Средний латентный период	Количество животных с опухолями (процент от числа животных, доживших до появления первой опухоли)	Число злокачественных опухолей	Число комбинированных и множественных опухолей
1-я (70)	60	565-е	591,5±23,4	5 (8,3%)	1	–
2-я (70)	47	202-е	452,9±22,1	27 (57,4%)	11	7
3-я (70)	45	257-е	447,5±27,4	12 (26,7%)	4	2

Таблица 2

Локализация и гистологическая форма спонтанных радиогенных опухолей

Локализация опухоли	Гистологическая форма опухоли	Число животных с опухолями		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
<i>Злокачественные опухоли</i>				
Молочная железа	аденокарцинома	–	5	1
Лёгкие		–	2	–
Лимфоидная ткань	саркома	–	2	–
Почки	гипернефроидный рак	–	–	1
Мочевой пузырь	эмбриональная рабдомиосаркома	1	–	–
Мягкие ткани	фибросаркома	–	2	2
Сосудистая ткань	гемангиоперицитома	–	1	–
<i>Доброкачественные новообразования</i>				
Молочная железа	фиброаденома	2	8	3
	аденома	2	7	3
Брюшная стенка	фиброма	–	–	2

новообразований под влиянием γ -облучения и, напротив, о приближении его к обычной картине у животных, получавших БАК «Неовитин®».

Заключение

Биоантиоксидантный комплекс «Неовитин®», использованный в качестве пищевой добавки на протяжении двух месяцев у крыс, подвергнутых хроническому γ -облучению, показал выраженное антиканцерогенное действие. Суммарный выход всех радиогенных опухолей разного гистогенеза под влиянием БАК уменьшился по сравнению с облучённой контрольной группой в 2,25 раза. Следует особо подчеркнуть, что применение «Неовитина®» оказало эффективное действие в плане предупреждения выхода злокачественных новообразований, число которых уменьшилось в 3,5 раза. Также немаловажным является уменьшение под влиянием исследуемого препарата спектра возникших радиогенных опухолей — отмечено появление только соединительнотканых blastom. Таким образом, биоантиоксидантный комплекс «Неовитин®» может быть использован как в качестве профилактического средства, так и комбинированного лекарственного средства для защиты организма от

негативного воздействия малых доз радиации, а следовательно, преждевременного старения.

Литература

1. Бурлакова Е. Б. Уменьшается ли риск возникновения лейкемии с уменьшением доз облучения для низкоинтенсивной радиации (рукопись). М.: Ин-т хим. физики РАН, 1995.
2. Костылева В. В., Борц М. С., Николаева Е. Г. и др. Гериатрические свойства биоантиоксидантного комплекса женьшеня в радиационной модели преждевременного старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 259–462.
3. Любина А. Я., Ильичёва Л. П., Катасонова Т. В., Петрова С. А. Клинические лабораторные исследования. М.: Медицина, 1984.
4. Международная статистическая классификация болезней МКБ-10 (10 пересмотр, ВОЗ, 1995 г.). Электронная версия. Класс II: новообразования. <http://www.mkb10.ru/?class=2>
5. Свинцев Ю. В. Фоновое облучение человеческого организма. М.: Атомиздат, 1960.
6. Сидорик Е. П., Бурлака А. П. Радикальные формы кислорода в мембранах эндоплазматического ретикулаума органов, а также баланс прооксидантно-антиоксидантного состояния в условиях длительного перманентного воздействия ионизирующей радиации низкой интенсивности в связи с аварией на ЧАЭС // II съезд биофизиков России: Тезисы (раздел 10: Действие физико-химических факторов на биологические системы). М., 1999.
7. Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.
8. Яблоков А. В. Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология. М., 2002.
9. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 1988.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 86–89

V. V. Kostyleva¹, M. S. Borts², E. G. Nikolaeva², G. A. Ryzhak¹

ANTIRAD ACTION OF BIOANTIOXIDANT COMPLEX OF AN EXTRACT FROM GINSENG IN THE AGING MODEL OF IRRADIATION AGAINST FORMATION OF RADIO GENE TUMORS

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: valerianka85@mail.ru; ² Chemical and biological association «Firm Vita», RAS; 19 Furshtatskaya ul., office 35-N, St. Petersburg, Russia

The study of the geriatric properties of the bioantioxidant complex «Neovitin®» received from a biomass of ginseng, against formation of radio gene tumors was continued. The preparation was applied to the laboratory animals exposed to chronic gamma irradiation by low doses, by all period of irradiation and thirty days in the post beam period. The expressed anticancerogenic effect of «Neovitin®» reducing formation of radio gene tumors, including malignant, as well as reduction of a spectrum of new growths were proved.

Key words: bioantioxidant complex of ginseng, radio gene tumors, aging

Ф. Р. Асфандияров, Э. С. Кафаров

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМОВ СОСУДИСТОГО РУСЛА КОРКОВОГО И МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Астраханская государственная медицинская академия Росздрава, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121;
e-mail: drfa@rambler.ru

Были изучены объемы артериальных и венозных сосудов коркового и мозгового вещества почки, исключая микроциркуляторное русло. Исследовано 76 коррозийных препаратов почек людей от 21 года до 85 лет, погибших от заболеваний, которые не могли повлиять на морфофункциональное состояние почек и их сосудистое русло. Выявлено, что морфологические изменения характеризуются, в основном, прогрессирующим нефросклерозом. Основным фактором, провоцирующим развитие склеротических изменений в почке, — это старческие изменения со стороны артериальных сосудов почек. Доказано, что структурные изменения в венозных и артериальных сосудах при инволюции характеризуются постепенным снижением объема сосудов коркового вещества, через которые протекает значительная часть крови, что проявляется снижением компенсаторных и функциональных возможностей почки.

Ключевые слова: почка, артерии, вены, старение, объем

Известно, что через сосуды коркового вещества протекает 85% крови, при этом оставшая часть крови приходится на сосуды мозгового вещества и юкстамедуллярную зону. Однако несмотря на то, что изучению сосудов почек человека посвящено значительное количество работ [1, 3, 5], только отдельные из них касаются исследования возрастных особенностей объема сосудистого русла почки [2, 4, 6–8]. В то же время, данные об объеме почки и ее сосудистого русла в возрастном аспекте представляют несомненный интерес.

Целью настоящего исследования явилось изучение объемов сосудов коркового и мозгового вещества почки, исключая ее микроциркуляторное русло.

Материалы и методы

Исследовано 76 препаратов почек людей от 21 года до 85 лет, погибших от заболеваний, которые не могли повлиять на морфофункциональное состояние почек и их сосудистое русло. После измерения объема почки были изготовлены коррозионные препараты артериального и венозного русла почки.

Методом жидкостного погружения измеряли объем артериального и венозного русла почки, после чего под лупой аккуратно удаляли артериальные и венозные сосуды коркового вещества и измеряли объем сосудов мозгового вещества почки. После вычитания от общего объема артериальных и венозных сосудов почки объема сосудов мозгового вещества мы получали данные об объеме коркового вещества почки. Результаты морфометрии обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере по программам Excel (Ver. 7.00) и текстового процессора Word (Ver. 7.00).

Результаты и обсуждение

В зрелом возрасте (41–60 лет) у мужчин объем почки составил $165,4 \pm 5,56 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла — $14,5 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозгового вещества равен $13,2 \pm 1,01 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества — $1,31 \pm 0,01 \text{ см}^3$. Объем венозного русла равен $17,5 \pm 1,05 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества — $15,79 \pm 1,03 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,71 \pm 0,03 \text{ см}^3$.

У женщин в зрелом возрасте (36–55 лет) объем почки достигает $168,0 \pm 3,56 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла составляет $14,3 \pm 1,03 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозгового вещества — $13,16 \pm 1,01 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества — $1,34 \pm 0,01 \text{ см}^3$. Объем венозного русла равен $16,5 \pm 1,07 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества — $14,4 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,75 \pm 0,03 \text{ см}^3$.

У мужчин в пожилом возрасте (61–74 года) объем почки равен $152,0 \pm 3,32 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла почки составляет $13,5 \pm 3,32 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозго-

вого вещества — $11,95 \pm 1,03 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества — $1,55 \pm 0,01 \text{ см}^3$. Объем венозного русла почки равен $16,5 \pm 1,08 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества — $14,87 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,63 \pm 0,03 \text{ см}^3$.

У женщин от 56 лет до 74 лет объем почки снижается до $146,0 \pm 3,34 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла — до $12,9 \pm 1,08 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозгового вещества равен $11,97 \pm 1,01 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества равен $1,33 \pm 0,04 \text{ см}^3$. Объем венозного русла почки снижается до $16,3 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества равен $14,81 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,49 \pm 0,03 \text{ см}^3$.

В старческом возрасте у мужчин (78–80 лет) объем почки уменьшается до $130,0 \pm 3,44 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла снижается до $12,1 \pm 1,04 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозгового вещества равен $10,97 \pm 1,01 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества — $1,13 \pm 0,06 \text{ см}^3$. Объем венозного русла почки снижается до $15,5 \pm 1,03 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества равен $14,08 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,42 \pm 0,04 \text{ см}^3$.

У женщин от 75 до 80 лет объем почки снижается до $125,1 \pm 1,03 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла снижается до $12,2 \pm 1,09 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозгового вещества равен $11,08 \pm 1,03 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества — $1,12 \pm 0,03 \text{ см}^3$. Объем венозного русла почки снижается до $14,5 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества равен

$13,18 \pm 1,04 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,32 \pm 0,04 \text{ см}^3$.

У долгожителей, как у мужчин, так и у женщин (80 лет и старше), объем почки в этот период уменьшается до $118,7 \pm 5,452 \text{ см}^3$, при этом объем артериального русла почки уменьшается до $11,5 \pm 1,06 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов мозгового вещества равен $10,47 \pm 1,02 \text{ см}^3$, объем артериальных сосудов коркового вещества — $1,03 \pm 0,06 \text{ см}^3$. Объем венозного русла почки уменьшается до $12,5 \pm 1,06 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов мозгового вещества равен $11,19 \pm 1,04 \text{ см}^3$, объем венозных сосудов коркового вещества — $1,21 \pm 0,04 \text{ см}^3$.

Выводы

Исследования показывают, что с возрастом уменьшается объем почки человека. При этом, при сравнении результатов морфометрического исследования почек обоих полов значимой разницы не наблюдается. Уменьшаются объемы артериального и венозного русла почек относительно объема самой почки (рис. 1, 2). Морфологические изменения в почках при старении в самом общем виде можно охарактеризовать как прогрессирующий нефросклероз.

Поскольку старение неизбежно сопровождается развитием нефросклероза, инволютивные структурные изменения артериального и венозного русла почки сопровождаются относительным уменьшением объема сосудов коркового вещества, на которые приходится значительная часть протекающей крови, что сопровождается снижением компенсаторных и функциональных возможностей органа.

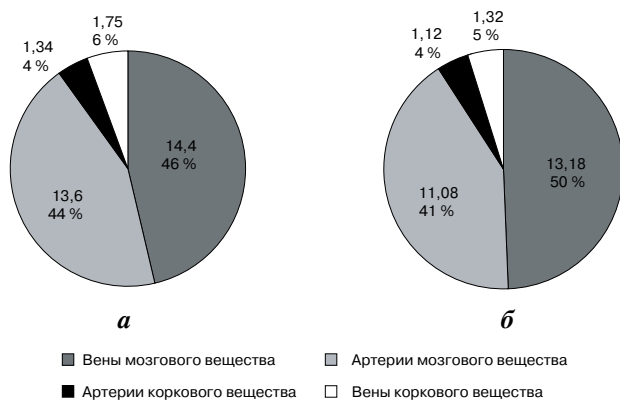


Рис. 1. Объем артериального и венозного русла почки мужчин в зрелом (а) и пожилом (б) возрасте

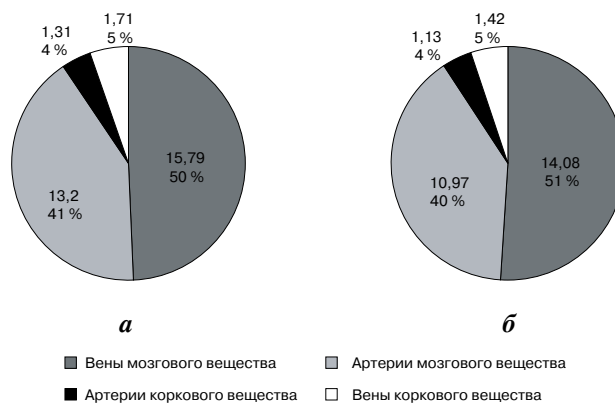


Рис. 2. Объем артериального и венозного русла почки женщин в зрелом (а) и пожилом (б) возрасте

Литература

1. Чаиркин Н. В., Гуски Г., Дичерляйн Г. Тез. докл. V Конгресса Междунар. ассоц. морфологов // Морфология. 2002. Т. 117. № 3.
2. Bayramoglu A., Demiryurek D., Erbil K. M. Bilateral additional renal arteries and an additional right renal vein associated with unrotated kidneys // Saudi. Med. J. (Saudi Arabia). 2003. May. Vol. 24. № 5. P. 535–537.
3. Bordei P., Iliescu D., Bulbuc I., Ionescu C. Morfologia vaselor renale la un rinichi in potcoava // Al VI-Lea Congres National cu participare internationala al Societatii Anatomistilor din Romania. Iasi, Romania, 2002 b. P. 145–146.
4. Dhar P. An additional renal vein // Clin. Anat. 2002. Jan. Vol. 15. № 1. P. 64–66.
5. McCarron E. C., Fishman E. K., Ratner L. E. Retroaortic left renal vein // J. Amer. Coll. Surg. (United States). 2000. Dec. Vol. 191. № 6. P. 681.
6. Satyapal K. S., Kalideen J. M., Singh B. et. al. Why we use the donor left kidney in live related transplantation // South African J. Surg. 2003. Vol. 41. № 1. P. 24–26.
7. Sequeira Lopez M. L., Gomez R. A. Development of the renal vasculature // Medicina (B. Aires, Argentina). 2000. Vol. 60 (SPT 2). P. 694–698.
8. Yoshinada K., Kawai K., Kodama K. An anatomical study of the retroaortic left renal vein // Okajimas Folia Anat. Jpn. 2000. Aug. Vol. 77. № 2–3. P. 47–52.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 90–92

F. R. Asfandiyarov, E. S. Kafarov

CHANGE OF VOLUME OF CORTICAL AND MEDULLA VESSELS IN AGING PROCESS

State Medical Academy, 121 Bakinskaya ul., Astrakhan 414000, Russia; e-mail: drfa@rambler.ru

We studied the volumes of arterial and venous vessels (cortical and medulla) of a kidney, excepting microcirculation system. The research covered 76 corrosion preparations of kidneys of people, aged from 21 till 85 years, died from diseases which could not affect on morfofunctional condition of kidneys and their vascular system. We have found out that morphological changes in kidneys at aging are characterised, basically, by progressing nephrosclerosis. The major factor provoking development of sclerous changes in a kidney is the age changes of kidney arterial vessels. It is proved that structural changes in venous and arterial vessels in involution are characterised by gradual decrease of volume of cortical substances vessels, where the considerable part of blood proceeds.

Key words: kidney, arteries, vein, aging, volume

С. С. Бутакова, А. Д. Ноздрачев

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИТОНИНА НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ И КАЛЬЦИЯ У КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Санкт-Петербургский государственный университет, 190034 Санкт-Петербург, В. О., Университетская наб., 7/9;
e-mail: butalana07@list.ru

Изучали влияние однократного введения отечественных препаратов кальцитонина (бычий — Тирокальцитонин и свиной — Кальцитрин) на уровень глюкозы и кальция у крыс. Наиболее эффективное действие на изучаемые показатели оказывал кальцитрин. У крыс всех возрастных групп (неполовозрелые, половозрелые, старые) кальцитрин вызывал выраженное гипергликемическое действие. Более значительное повышение уровня глюкозы в крови выявлено у животных неполовозрелого и старого возраста. Максимальный прирост уровня глюкозы крови после инъекции кальцитрина у неполовозрелых крыс составлял $53 \pm 7\%$ от исходного уровня, у животных половозрелого возраста — $19 \pm 2\%$, у старых крыс — $47 \pm 3\%$. По сравнению с половозрелыми крысами, более выраженная гипокальциемия наблюдалась у неполовозрелых крыс. Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена функциональная (неполовозрелые), тесная (половозрелые) и выраженная (старые) отрицательная корреляция.

Ключевые слова: кальцитонин, глюкоза, кальций, корреляция, гипергликемия, гипокальциемия, возраст

В настоящее время препараты кальцитонина эффективно применяют для лечения гиперкальциемических состояний (гиперпаратиреоз, интоксикации витамином D), остеопороза, спортивного травматизма, для ускорения заживления костных переломов, при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Полагают, что недостаток кальцитонина может быть фактором в развитии остеопороза [12]. Широкое внедрение кальцитонина в медицинскую практику диктует необходимость детального изучения не только специфического действия этого гормона, но и его неспецифических эффектов, осуществляемых вне органов-мишеней. Сейчас хорошо известен гипергликемический эффект лососевого кальцитонина [14] и КТ-ген-родственного пептида [13]. Помимо того, установлено, что последний повышает эндогенную продукцию глюкозы и стимулирует гликолиз в печени [13], то есть проявляет диабетогенное действие. Однако клинические наблюдения за больными болезнью Педжета, длительно по-

лучавшими кальцитонин, неоднозначны. Одни авторы [11] описывают гипергликемический эффект синтетического лососевого кальцитонина и наличие строгой обратной корреляции между уровнем кальция в плазме и содержанием в ней глюкозы, другие же [7, 10] не обнаружили признаков сахарного диабета у больных этой болезнью даже после 8 лет применения кальцитонина.

Эти данные позволяют предположить, что диабетогенное действие кальцитонина проявляется не всегда, а, скорее всего, при изменениях исходного состояния β -клеток поджелудочной железы. Допустимо предположить, что избыток кальцитонина может, скорее, оказать диабетогенное действие у животных в раннем (период ремоделирования островков) или позднем (с напряженным функционированием инсулярного аппарата) постнатальном периоде.

В связи с вышесказанным и отсутствием данных о возрастных особенностях влияния кальцитонина на обмен глюкозы и кальция, целью настоящего исследования было изучение влияния экзогенного кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп: неполовозрелые (1–2 мес), половозрелые (5–7 мес) и старые (20–24 мес). У грызунов (крысы, мыши) островки поджелудочной железы формируются на относительно поздних сроках внутриутробного развития и претерпевают существенное ремоделирование непосредственно после рождения. Короткая продолжительность их жизни и временный период развития островков делает этих животных удобной экспериментальной моделью [8].

Материалы и методы

Для выявления эффективности действия препаратов бычьего и свиного кальцитонина изучали влияние разных доз гормонов на обмен глюкозы

Таблица 1

Влияние однократного введения препаратов кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у половозрелых крыс

Время введения, мин	Тирокальцитонин												Кальцитрин													
	1 ед/100 г						2,5 ед/100 г						0,1 ед/100 г						1 ед/100 г							
	глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л			глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л			глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л			глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л				
	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>		
Исходный уровень	5,4±0,06	7	-	-	-	-	4,9±0,1	7	-	2,1±0,03	7	-	5,2±0,2	7	-	-	-	-	-	-	5,6±0,06	6	<0,05	2,03±0,01	6	-
30	-	-	-	5,7±0,06	7	<0,001	1,63±0,05	7	<0,001	1,65±0,05	7	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	5,6±0,06	6	<0,05	1,58±0,03	6	<0,001
60	5,6±0,1	7	>0,2	6,5±0,2	7	<0,001	1,35±0,05	7	<0,001	1,35±0,05	7	<0,001	5,7±0,06	7	<0,05	-	-	-	-	-	6,2±0,1	11	<0,001	1,68±0,03	6	<0,001
90	-	-	-	5,9±0,2	7	<0,001	1,65±0,05	7	<0,001	1,65±0,05	7	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	5,9±0,2	6	<0,05	1,73±0,03	6	<0,001
120	5,3±0,06	7	>0,2	6,0±0,06	7	<0,001	1,45±0,05	7	<0,001	1,45±0,05	7	<0,001	5,3±0,06	7	>0,5	-	-	-	-	-	5,7±0,06	11	<0,02	1,8±0,02	6	<0,001
150	5,9±0,2	7	<0,02	5,7±0,2	7	<0,001	1,73±0,05	7	<0,001	1,73±0,05	7	<0,001	5,4±0,06	7	>0,2	-	-	-	-	-	5,8±0,2	11	<0,05	1,8±0,08	6	<0,02
240	6,0±0,06	7	<0,001	5,1±0,1	5	>0,1	1,88±0,05	5	<0,01	1,88±0,05	5	<0,01	5,7±0,3	7	<0,05	2,1±0,03	7	<0,05	2,1±0,03	7	5,7±0,3	11	>0,1	1,83±0,05	6	<0,01

Примечание. *n* — количество животных, *p* — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем

и кальция у половозрелых крыс. Влияние введения экзогенного кальцитонина на уровень глюкозы крови исследовали в условиях покоя, натошак (базальный уровень). Крысам внутримышечно вводили бычий кальцитонин — Тирокальцитонин (1 ед/100 г и 2,5 ед/100 г массы тела) и свиной кальцитонин — Кальцитрин (0,1 ед/100 г и 1 ед/100 г массы тела). У крыс в крови определяли исходное содержание глюкозы, затем через каждые 30 мин после инъекции указанных доз гормона брали пробы крови для определения уровня глюкозы и общего кальция (30–240 мин). Концентрацию глюкозы в крови определяли методом Франка–Кирбергера [9], содержание общего кальция в плазме — комплексометрическим способом [4]. Использовано 190 крыс линии Wistar. Декапитацию животных проводили под легким эфирным наркозом. Результаты исследования подвергали вариационно-статистической обработке по методу Стьюдента–Фишера.

Результаты и обсуждение

Инъекция Тирокальцитонина в дозе 1 ед/100 г массы тела (табл. 1) приводила к увеличению уровня глюкозы от 5,4±0,06 ммоль/л до 6,0±0,06 ммоль/л ($p < 0,001$) лишь через 240 мин спустя. Содержание общего кальция при этом составляло 1,95±0,03 ммоль/л. Тирокальцитонин в дозе 2,5 ед/100 г массы тела вызывал максимальный подъем уровня глюкозы крови через 60 мин от 4,9±0,1 до 6,5±0,2 ммоль/л ($p < 0,001$) и уменьшение содержания общего кальция от 2,1±0,03 до 1,35±0,05 ммоль/л ($p < 0,001$). На протяжении последующих 180 мин происходило постепенное восстановление этих параметров почти до исходных величин. Установлена тесная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ($r = -0,834$, $p < 0,02$).

Инъекция Кальцитрина в дозе 0,1 ед/100 г массы тела вызывала увеличение уровня глюкозы от 5,2±0,2 до 5,7±0,06 ммоль/л ($p < 0,05$) через 60 мин и до 5,7±0,3 ммоль/л ($p > 0,1$) через 240 мин, содержание общего кальция составляло 2,1±0,03 ммоль/л. Кальцитрин в дозе 1 ед/100 г массы тела вызывал (аналогично введению Тирокальцитонина в дозе 2,5 ед/100 г) максимальное увеличение уровня глюкозы крови через 60 мин от 5,2±0,2 ммоль/л до 6,2±0,1 ммоль/л ($p < 0,001$), а содержание общего кальция при этом снижалось от 2,03±0,01 до 1,68±0,03 ммоль/л ($p < 0,001$). Через 240 мин происходило восста-

Таблица 2

Влияние однократного введения Кальцитрина на уровень глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп

Время введения, мин	Неполовозрелые						Половозрелые						Старые								
	глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л			глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л			глюкоза, ммоль/л			кальций, ммоль/л					
	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₁</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₁</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₁</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₁</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₁</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₁</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>P₂</i>
Исходный уровень	5,1±0,2	6	—	2,4±0,1	6	—	5,2±0,2	11	—	2,03±0,01	6	—	8,1±0,2	6	<0,001	5,8±0,1	6	—	2,4±0,05	6	<0,001
30	7,4±0,3	6	<0,001	1,4±0,01	6	<0,001	5,6±0,06	6	<0,05	1,58±0,03	6	<0,001	8,1±0,2	6	<0,001	8,1±0,2	6	<0,001	2,0±0,08	6	<0,01
60	7,2±0,3	6	<0,001	1,5±0,05	6	<0,001	6,2±0,1	11	<0,001	1,68±0,03	6	<0,001	7,9±0,3	6	<0,001	7,9±0,3	6	<0,001	1,7±0,01	6	<0,001
90	6,9±0,1	6	<0,001	1,8±0,02	6	<0,01	5,9±0,2	6	<0,05	1,73±0,03	6	<0,001	7,2±0,2	6	<0,001	7,2±0,2	6	<0,001	2,23±0,05	6	<0,05
120	6,7±0,3	6	<0,01	2,05±0,05	6	<0,05	5,7±0,06	11	<0,02	1,8±0,02	6	<0,001	7,9±0,1	6	<0,001	7,9±0,1	6	<0,001	2,35±0,05	6	>0,2
150	6,2±0,06	6	<0,001	2,03±0,08	6	<0,05	5,8±0,2	11	<0,05	1,8±0,08	6	<0,02	7,0±0,3	6	<0,01	7,0±0,3	6	<0,01	2,3±0,05	6	>0,1
240	6,0±0,1	6	<0,01	2,35±0,1	6	>0,5	5,7±0,3	11	>0,1	1,83±0,05	6	<0,01	7,3±0,2	6	<0,001	7,3±0,2	6	<0,001	2,35±0,1	6	>0,5

Примечание. *n* — количество животных; *P₁* — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем; *P₂* — достоверность различий по сравнению с половозрелыми животными

новление уровня глюкозы и кальция до величин, близких к исходному, — $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($\rho > 0,1$) и $1,83 \pm 0,05$ ммоль/л ($\rho < 0,01$), соответственно. Таким образом, введение препаратов кальцитонина приводило, помимо снижения содержания общего кальция в плазме крови, к увеличению уровня глюкозы в крови с последующей нормализацией этих параметров через 240 мин. Наиболее эффективное действие на уровень глюкозы оказывал Кальцитрин. В связи с этим, мы посчитали целесообразным исследовать влияние Кальцитрина в дозе 1 ед/100 г массы тела на обмен глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 2.

У неполовозрелых крыс инъекция Кальцитрина вызывала максимальный подъем уровня глюкозы уже через 30 мин от $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л до $7,4 \pm 0,3$ ммоль/л ($\rho < 0,001$), уровень общего кальция при этом составлял $1,4 \pm 0,01$ ммоль/л при $2,4 \pm 0,1$ ммоль/л исходного уровня ($\rho < 0,001$). Затем происходило постепенное снижение уровня глюкозы, но даже спустя 240 мин восстановления до исходных величин не наступало. Содержание же общего кальция в плазме к этому периоду исследования возвращалось к норме. Установлена функциональная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ($r = -0,917$, $\rho < 0,01$).

Инъекция Кальцитрина половозрелым крысам приводила к максимальному подъему уровня глюкозы крови через 60 мин (от $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л до $6,2 \pm 0,1$ ммоль/л ($\rho < 0,001$), а содержание общего кальция при этом снижалось от $2,03 \pm 0,01$ ммоль/л до $1,68 \pm 0,03$ ммоль/л ($\rho < 0,001$). Через 240 мин происходило восстановление уровня глюкозы до величин, близких к исходному: $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($\rho > 0,1$), а содержание кальция составляло $1,83 \pm 0,05$ ммоль/л ($\rho < 0,01$). Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена тесная отрицательная корреляция ($r = -0,834$, $\rho < 0,02$).

У старых крыс максимальный подъем уровня глюкозы и снижение содержания общего кальция после введения гормона наблюдалось так же, как и у неполовозрелых крыс, уже через 30 мин спустя и составляло $8,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($\rho < 0,001$) и $2,0 \pm 0,08$ ммоль/л ($\rho < 0,01$), соответственно (при $5,8 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,05$ ммоль/л в базальных условиях, соответственно). На 60-й минуте уровень глюкозы оставался почти на таком же высоком уровне ($7,9 \pm 0,3$ ммоль/л), а содержание общего кальция снижалось еще до $1,7 \pm 0,01$ ммоль/л ($\rho < 0,001$).

К 90-й минуте происходило некоторое снижение уровня глюкозы в крови до $7,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($\rho < 0,001$), а затем отмечался новый подъем до $7,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($\rho < 0,001$), несмотря на восстановление нормальной величины содержания общего кальция в плазме ($2,35 \pm 0,1$ ммоль/л, $\rho > 0,2$). Тенденции к снижению уровня глюкозы не наблюдалось даже к 240-й минуте исследования ($7,3 \pm 0,2$ ммоль/л, ($\rho < 0,001$). Установлена выраженная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ($r = -0,581$, $\rho < 0,05$).

Сопоставляя полученные результаты, можно отметить, что максимальный прирост уровня глюкозы крови после инъекции Кальцитрина у половозрелых крыс составлял $53 \pm 7\%$ от исходного уровня, у животных половозрелого возраста — $19 \pm 2\%$, у старых крыс — $47 \pm 3\%$. Более выраженная гипокальциемия отмечалась у неполовозрелых животных ($1,4 \pm 0,01$ ммоль/л), что составляет $59 \pm 3\%$ от исходного уровня. У половозрелых крыс установлено снижение содержания общего кальция до $1,58 \pm 0,03$ ммоль/л, что составляет $83 \pm 2\%$ от исходного уровня, а у старых крыс содержание общего кальция уменьшилось до $1,7 \pm 0,01$ ммоль/л и составляет $70 \pm 1\%$ от исходного уровня.

Полученные данные свидетельствуют о существовании взаимосвязи между нейроэндокринной регуляцией обмена кальция и функциональным состоянием островкового аппарата поджелудочной железы, выраженность которой имеет возрастные особенности. Очевидно, что степень гипергликемии после однократного введения препаратов кальцитонина у крыс разных возрастных групп зависит от функционального состояния их островкового аппарата. Имеются неоспоримые доказательства, подтверждающие значение ионов кальция в секреции инсулина и глюкагона. Уменьшение уровня кальция в плазме крови после введения кальцитонина влечет за собой изменение секреции инсулина. В наших предыдущих исследованиях [1, 5] показано, что кальцитонин не влияет на исходный уровень инсулина, но замедляет его секрецию при глюкозотолерантном тесте, то есть возникает как бы запаздывание секреторной реакции β -клеток. Механизм действия кальцитонина на секрецию инсулина остается невыясненным. Возможно, что гипокальциемия, вызванная введением кальцитонина, ведет к уменьшению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в цитозоле β -клеток, что, по-видимому, тормозит выход секреторных гранул и приводит к запаздыванию секреции инсулина. Помимо того,

следует учитывать и то, что кальцитонин приводит к снижению чувствительности мышечной и жировой ткани к инсулину [3]. Механизм гипергликемического действия препаратов кальцитонина изучен мало, результаты предыдущих наших исследований позволяют считать, что он опосредуется как через ингибирующее влияние кальцитонина на секрецию инсулина [1, 5], снижение поглощения глюкозы периферическими тканями [3], так и через усиление процессов гликогенолиза [2].

Известно, что состояние островкового аппарата поджелудочной железы с возрастом претерпевает существенные изменения. Так, отмечено развитие относительной инсулиновой недостаточности, обусловленной снижением биологической активности инсулина, повышение базального уровня инсулина в крови, что является приспособительной реакцией, направленной на поддержание в крови высокого уровня малоактивного гормона. Гиперинсулинемия свидетельствует о напряженном функционировании инсулярного аппарата поджелудочной железы.

С возрастом повышается риск развития инсулинорезистентности. Помимо того, содержание кальцитонина в плазме крови крыс с возрастом повышается [6]. По-видимому, это и явилось причиной более длительной и выраженной гипергликемии (вплоть до 240-й минуты исследования) у старых крыс, вызванной однократным введением препаратов кальцитонина в нашем исследовании. У неполовозрелых крыс более выраженную гипергликемию можно объяснить, вероятно, большей их чувствительностью к гипергликемическому действию кальцитонина в связи с повышенными энергетическими потребностями растущего организма и еще несовершенными механизмами регуляции углеводного обмена.

Более выраженная гипокальциемия при введении кальцитонина у неполовозрелых животных ($1,4 \pm 0,01$ ммоль/л) имеет, на наш взгляд, биологическое значение, поскольку способствует сохранению и запасанию кальция в организме и играет роль в адаптации организма, особенно растущего, для которого истощение запасов кальция наиболее значимо для роста и развития.

Выводы

Таким образом, при исследовании гипергликемического действия отечественных препаратов кальцитонина нами установлено, что наибольшим гипергликемическим эффектом обладает препарат свиного кальцитонина — Кальцитрин.

Обнаружено, что однократное введение Кальцитрина вызывает выраженное гипергликемическое действие у крыс всех возрастных групп. Помимо того, нами выявлены возрастные особенности гипергликемического и гипокальциемического действия гормона. Так, более значительное повышение уровня глюкозы в крови выявлено у животных неполовозрелого и старого возраста. По сравнению с половозрелыми крысами, более выраженную гипокальциемию наблюдали у неполовозрелых крыс. Несомненно, механизмы гипергликемического действия кальцитонина требуют дальнейшего изучения. Однако допустимо считать, что кальцитонин, особенно при гиперкальцитонинемии, участвует в нейроэндокринной регуляции обмена углеводов и выраженность его влияния имеет возрастные особенности.

Литература

1. Бутакова С. С. Кальцитонин — модулятор секреторного процесса поджелудочной железы // В сб.: Механизмы функционирования висцеральных систем: VI Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию открытия А. М. Уголевым мембранного пищеварения (тез. докл.). СПб.: Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2008. С. 26–27.
2. Бутакова С. С. Некоторые механизмы гипергликемического действия кальцитонина // В сб.: Механизмы функционирования висцеральных систем: VII Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию со дня рожд. И. П. Павлова (тез. докл.). СПб.: Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2009. С. 87–88.
3. Бутакова С. С., Ноздрачев А. Д. Влияние кальцийрегулирующих гормонов и модуляторов кальциевых каналов на

потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro* // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 147. № 8. С. 133–137.

4. Селочник Л. И., Брискин А. И., Антонова Е. Е. Фотоэлектроколориметрическое определение концентрации кальция в плазме или сыворотке с применением ЭДТА и мурексида // Хим.-фарм. журн. 1978. Т. 12. № 10. С. 138–140.
5. Ярошевский Ю. А., Даринский Ю. А., Бутакова С. С. Влияние кальцитонина на секрецию инсулина и глюкагона поджелудочной железой // Пробл. эндокринол. 1989. Т. 35. № 4. С. 58–61.
6. Deftos L. J. Regulation of calcitonin secretion: Effects of species, age and sex // Horm. Control Calcium Metab. Proc. 7 Int. Conf. Calcium. Regul. Horm. (7 Parathyroid Conf.), Estes Park, Colo., Sept. 5–9, 1980. Amsterdam. P. 260–270.
7. Evans I. M., Joplin G. F., Mac Intyre J. Hyperglycaemic effect of synthetic salmon calcitonin // Lancet. 1978. Vol. 1. № 8058. P. 280.
8. Fowden A. L., Hill D. Y. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas // Brit. med. Bull. 2001. Vol. 60. P. 123–142.
9. Frank H., Kirberger E. Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung der «Wahren Glucose» (und Galactose in 0,05 rm^3) // Blut Biochem. Ztschr. 1950. B. 320. S. 359.
10. Freed W. J., Perlow M. J., Wyatt R. J. Calcitonin: Inhibitory effect on eating in rats // Science. 1979. Vol. 206. № 4420. P. 850–852.
11. Gattereau A., Biemann P., Durivage J. et al. Hyperglycaemic effect of synthetic salmon calcitonin // Lancet. 1977. Vol. 2. № 8047. P. 1076–1077.
12. Mc Dermott M. T., Kidd G. S., Blue P. et al. Reduced bone content in totally thyroidectomized patients: Possible effect of calcitonin deficiency // J. clin. Endocr. Metab. 1983. Vol. 56. № 3. P. 936–939.
13. Moore M. C., Lin D. W., Colburn C. A. et al. Insulin- and glucagons-independent effects of calcitonin gene-related peptide in the conscious dog // Metab. clin. exp. 1999. Vol. 48. № 5. P. 603–610.
14. Young A. A., Wang M. W., Gedulin B. et al. Diabetogenic effects of salmon calcitonin are attributable to amylin-like activity // Metab. clin. exp. 1995. Vol. 44. № 12. P. 1581–1589.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 93–97

S. S. Butakova, A. D. Nozdrachev

CALCITONIN EFFECT ON GLUCOSE AND CALCIUM LEVEL IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS

St. Petersburg State University, St. Petersburg 199034, V.O. Universitetskaya nab., 7/9;
e-mail: butalana07@list.ru

The effect of domestic preparations of calcitonin (the bull one — thyrocalcitonin and the pig one — calcitrin) on the blood glucose and calcium level in rats was studied. Calcitrin made more effective action on the investigating measures. Calcitrin evoked marked hyperglycemic effect in rats of all age groups (immature, adult, old). More significant rise of blood glucose was detected in immature and old animals. Maximum increase of blood glucose after calcitrin injection in immature rats is $53 \pm 7\%$, in adult — $19 \pm 2\%$, in old — $47 \pm 3\%$ to initial glucose concentration. More marked hypocalcaemia was in immature rats in comparison with adult rats. There are functional (immature), close (adult) and marked (old) negative correlation was established between glucose and calcium level.

Key words: calcitonin, glucose, calcium, correlation, hyperglycemia, hypocalcaemia, aging

В. И. Падалко, И. С. Леонова, Е. В. Козлова

ВЛИЯНИЕ 2,4-ДИНИТРОФЕНОЛА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС В ДЛИТЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, 61077 Харьков, пл. Свободы, 4;
e-mail: padalko@univer.kharkov.ua

Исследовано влияние разобшителя 2,4-динитрофенола на интенсивность окислительных процессов в биомембранах печени крыс разного возраста и пола в длительном эксперименте. Установлено, что в использованной концентрации 2,4-динитрофенол не оказывает существенного негативного действия на организм самок крыс и их потомство. На молодых 3–3,5-месячных самцах показано, что длительное применение ксенобиотика сопровождается усилением митохондриального дыхания, уменьшением скорости формирования активных форм кислорода в микросомальной редокс-цепи, снижением уровня гидропероксидов липидов и карбонильных соединений в сыворотке крови и микросомах печени, а также увеличением их средней продолжительности жизни. Результаты работы могут свидетельствовать о принципиальной возможности коррекции интенсивности окислительных процессов в тканях млекопитающих и их продолжительности жизни с помощью модуляции активности мембранных электрон-транспортных цепей.

Ключевые слова: 2,4-динитрофенол, окислительные процессы, продолжительность жизни

В настоящее время свободнорадикальная концепция остается одной из наиболее популярных при обсуждении возможных механизмов старения организмов. В ее основе лежит представление о том, что увеличение с возрастом уровня окислительных повреждений биополимеров клетки (ДНК, белков и липидов) является следствием увеличения продукции активных форм кислорода (АФК) либо снижения уровня антиоксидантной защиты, что и играет одну из ведущих ролей в возрастном снижении жизнеспособности организмов [20].

Главным эндогенным источником АФК в клетке принято считать митохондрии, способность которых генерировать свободнорадикальные формы кислорода, вероятно, значительно превышает возможности всех иных источников АФК, вместе взятых [20]. Известно, что изменение скорости дыхания митохондрий может сопровождаться существенным снижением продукции АФК [5, 13], в силу чего «мягкое» разобшение представляется

одним из возможных механизмов контроля продукции свободных радикалов в органеллах [5, 19]. Целесообразно в этой связи обратить внимание на существование эндогенных регуляторов процессов дыхания и окислительного фосфорилирования — семейства белков-разобшителей (*UCPs*), которые выступают, вероятно, природными модуляторами таких функций митохондрий, как синтез АТФ и продукция АФК [9].

На практике принципиально возможны два подхода к уменьшению генерации АФК в митохондриях. Одним из них является использование высокоспецифичных «внутримитохондриальных» антиоксидантов (например, проникающего катиона *SkQ1* либо антиоксидантов типа *MitoQ*, *MitoVitE*, *MitoPBN* [8, 20]. Другим путем может быть «мягкое» разобшение митохондрий, которое, в свою очередь, может быть достигнуто либо регуляцией активности эндогенных белков-разобшителей (*UCPs*), либо использованием экзогенных разобшителей, аналогичных «классическому» протонофору 2,4-динитрофенолу (*DNP*). Однако следует иметь в виду, что белки-разобшители у млекопитающих тканеспецифичны и недостаточно активны, а эффективные фармакологические агонисты этих белков у млекопитающих неизвестны [5].

В настоящей работе использовали протонофор *DNP*, целесообразность применения которого в эксперименте обусловлена как данными литературы, так и результатами собственных исследований. Так, авторы [17] на изолированной печени показали, что после инфузии *DNP* снижается уровень АФК и увеличивается потребление O_2^- . Кроме того, было показано, что «мягкое» применение определенных концентраций протонофора может увеличивать продолжительность жизни мышей [5], дрожжей [4] и (как показано в нашей лаборатории) мух [18].

При исследованиях подобного рода необходимо учитывать наличие второго эндогенного источника АФК — микросомальной монооксигеназной системы (особенно для клеток печени, почек, легких и ряда других органов, где уровень содержания данной ферментной системы достаточно высок) — как не менее важного пути поступления свободных радикалов в клетку. Нарушение механизмов контроля активности, сопряжения и стабильности монооксигеназной системы может сопровождаться всплеском продукции АФК, приводящей к активации перекисного окисления липидов и оксидативному стрессу и, возможно, интенсификации процессов старения [21].

Для целей настоящего исследования существенно наличие структурной связи митохондрий и микросомальных мембран в клетке [14], а также взаимозависимость их функционирования в клетке, в силу чего изменения окислительно-восстановительного состояния митохондрий могут приводить к изменениям скорости метаболизма ксенобиотиков в монооксигеназной системе микросом [11]. Исходя из приведенных данных, представляется целесообразным при использовании в эксперименте *DNP* исследовать состояние митохондриальной и микросомальной электрон-транспортных систем клетки.

Ранее в нашей лаборатории на *Drosophila melanogaster* уже была показана возможность увеличения продолжительности жизни мух при помощи *DNP* [18]. Настоящая работа посвящена дальнейшей проверке гипотезы: являются ли вмешательство извне, модулирующие потребление кислорода и интенсивность окислительных процессов в мембранных электрон-транспортных системах, достаточными для того, чтобы изменять продолжительность жизни млекопитающих (в частности, крыс линии Wistar).

Материалы и методы

В работе были использованы крысы линии Wistar разного возраста и пола, содержащиеся в виварии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина на стандартном рационе. Количество экспериментальных животных было минимально допустимым для статистической обработки полученных данных. Исследования выполнены согласно правилам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных исследовательских целях» (Страсбург, 1986).

Самкам крыс опытной группы с 14-х суток беременности ежедневно в корм добавляли растворенный в минимальном количестве этилового спирта *DNP* из расчета 30 мг ксенобиотика на 1 кг массы тела животных [12]. Контрольная группа животных получала с кормом соответствующее количество растворителя.

В помете определяли пол новорожденных и оставляли каждой самке по 6 детенышей-самцов. После родов самки продолжали получать *DNP* по указанной выше схеме в течение 3 нед лактации, затем потомство отделяли, а самок брали в опыт. До использования в эксперименте в 3–3,5-месячном возрасте (наступление половой зрелости) детеныши, отнятые от самок, также ежедневно получали *DNP* с пищей. Оставшуюся группу животных содержали до естественной смерти, внося в рацион *DNP* в указанном выше количестве каждые 2 нед.

Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования общепринятым методом (соотношение массы ткани и объема среды выделения 1:7). Состав среды выделения: 0,3 М сахараза, 1 мМ этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), 10 мМ трис(оксиметил)аминометан (*Tris*)-HCl буфер, pH 7,4, при 4°C. Концентрация белка митохондрий в конечной суспензии составляла 60–80 мг/мл.

Микросомы выделяли, добавляя к постмитохондриальной фракции гомогената печени $CaCl_2$ до конечной концентрации 10 мМ [10]. Осадок микросом 2 раза промывали в 0,15 М KCl и суспендировали в среде следующего состава: 125 мМ KCl, 10 мМ *Tris*-HCl буфер, pH 7,4.

Измерение аспаратаминотрансферазной (АСТ) и аланинаминотрансферазной (АЛТ) активностей, содержания альбумина и холестерина в сыворотке крови крыс проводили спектрофотометрически при помощи стандартных наборов для определения этих показателей (НПП «Филисит-Диагностика», Украина).

Полярографическое определение скорости поглощения кислорода митохондриями проводили общепринятым методом с помощью кислородного электрода Кларка в реакционной среде следующего состава: 100 мМ сахараза, 75 мМ KCl, 2 мМ $MgSO_4$, 10 мМ KH_2PO_4 , 10 мМ *Tris*-HCl, pH 7,4. В ячейку последовательно вносили 5 мМ малата, 5 мМ глутамата, 400 мкМ *ADP* и 100 мкМ *DNP*. По кривым потребления кислорода рассчитывали скорость дыхания митохондрий в метаболических состояниях 4 и 3 по Чансу (V_4 и V_3), в присутствии

разобшителя (V_{3p}) и дыхательный контроль (ДК как отношение V_3 к V_4).

О скорости генерации супероксидного радикала (O_2^-) микросомами печени при окислении *NADPH* судили по образованию адrenoхрома из адреналина [2] в среде, содержащей 0,15 М калий-фосфатный буфер, рН 7,8, 10^{-4} М ЭДТА, 10^{-4} М *NADPH*, $5 \cdot 10^{-4}$ М адреналин и 250 мкг/мл среды белка микросом. Скорость генерации O_2^- рассчитывали с использованием коэффициента молярной экстинкции адrenoхрома $4,02 \cdot 10^3$ М $^{-1}$ ·см $^{-1}$, учитывая, что для образования 1 М адrenoхрома необходимо 1,4 М супероксидного радикала [2].

Измерение содержания гидропероксидов липидов в митохондриях проводили по методу Н. Ohkawa и соавт. [16], а в сыворотке крови — по методу Т. Asakawa и соавт. [3]. Содержание гидропероксидов липидов выражали в эквивалентном количестве малонового диальдегида, принимая коэффициент молярной экстинкции равным $1,56 \cdot 10^5$ М $^{-1}$ ·см $^{-1}$.

Окислительную деструкцию белков сыворотки крови и микросом печени крыс оценивали спектрофотометрически по уровню карбонильных соединений [1]. Содержание белка в исследуемых образцах определяли по методу Лоури в модификации Г. Миллера [15].

Сравнение средних величин в выборках с нормальным распределением проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Расхождения считались достоверными при $p < 0,05$.

В работе использованы *ADP*, трис (оксиметил) аминотетан и альбумин из человеческой сыворотки производства «Reanal» (Венгрия), *NADPH* («AppliChem», Германия), а также реактивы отечественного производства квалификации «химически чистый» и «особо чистый».

Результаты и обсуждение

Полученные в работе данные свидетельствуют об отсутствии выраженных изменений массы тела у самок, получавших *DNP*, по сравнению с контрольной группой животных (табл. 1). Анализ продолжительности беременности, количества и жизнеспособности потомков, соотношения полов новорожденных и массы их тела показал отсутствие существенного влияния ксенобиотика на исследуемые показатели (см. табл. 1).

Содержание альбумина и холестерина в сыворотке крови (характеризующее, как известно, белоксинтезирующую и липидсинтезирующую функции печени) у самок контрольной и опытной групп существенно не различалось (данные не приводятся). Уровень активности аминотрансфераз, содержание карбонильных соединений в сыворотке крови, содержание гидропероксидов липидов в митохондриях печени и в сыворотке крови самок крыс также не изменялись в условиях эксперимента (табл. 2). Таким образом, приведенные данные могут свидетельствовать об отсутствии существенного негативного действия *DNP* в использованной концентрации на организм самок крыс.

Дальнейшие эксперименты были проведены на потомстве — 3–3,5-месячных самцах, получавших ксенобиотик по указанной выше схеме.

Несмотря на более длительное поступление *DNP* в организм самцов, у них, как и у матерей, масса тела, активность аминотрансфераз сыворотки крови, белок- и липидсинтезирующая функции печени также существенно не изменялись (данные не приводятся), на основании чего можно предполагать отсутствие существенного негативного действия ксенобиотика на организм молодых животных.

В то же время, установлено, что *DNP* в использованной концентрации и на данном сроке введения усиливал скорость потребления кислорода митохондриями печени. Так, скорость потребле-

Таблица 1

Некоторые показатели протекания беременности и жизнеспособности потомства самок крыс обеих групп ($M \pm m$, $n=20$)

Показатель	Опытная группа	Контрольная группа
Масса тела самок, г	240,5±6,4	245,0±5,5
Продолжительность беременности, сут	23,15±0,63	23,7±0,42
Число рожденных крысят, шт.	8,15±0,87	10,67±1,02
Соотношение самцов и самок, %	48,5±51,5	42,3±57,7
Масса тела рожденных самцов, г	5,38±0,07	5,27±0,10
Самцы, достигшие месячного возраста, %	89,9	83,8

Таблица 2

Активность аминотрансфераз в сыворотке крови и интенсивность окислительных процессов в тканях самок крыс обеих групп ($M \pm m$, $n=9-10$)

Группа	Активность аминотрансфераз, ммоль/ч·л		Содержание карбонильных соединений, нмоль/мг белка	Содержание гидропероксидов липидов	
	АЛТ	АСТ		сыворотка крови, пикомоль МДА/мг белка	митохондрии печени, нмоль МДА/ мг белка
Опытная	0,42±0,02	0,56±0,03	0,423±0,034	24,16±2,21	1,070±0,070
Контрольная	0,45±0,02	0,52±0,03	0,415±0,044	25,94±2,14	0,960±0,058

ния кислорода митохондриями печени самок крыс опытной группы в состоянии 4 по Чансу была на 28 % больше, чем в контрольной группе. Значения V_{3p} у животных опытной группы также достоверно превышали соответствующий показатель в контрольной (табл. 3).

Существенно, что авторами работы [5] также наблюдалось увеличение скорости митохондриального дыхания при запаивании мышцей *DNP*, причем максимальный эффект наблюдался в мозгу животных и значительно менее выраженный — в печени.

Скорость генерации активных форм кислорода в *NADPH*-зависимой электрон-транспортной цепи микросом свидетельствует о снижении интенсивности генерации АФК у подопытных животных в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой (34,8±4,2 нмоль O_2^- /мин·мг белка в контрольной группе и 18,7±3,1 нмоль O_2^- /мин·мг белка в опытной группе, $p < 0,05$).

Данные, представленные в табл. 4, могут свидетельствовать о снижении уровня интенсивности окислительных процессов у животных, получавших с рационом *DNP*. Так, уровень окислительных повреждений белков (судя по содержанию карбонильных соединений) в микросомах печени был на 15 %, а в сыворотке крови — на 27,5 % ниже по сравнению с соответствующим уровнем в контрольной группе. Содержание гидропероксидов липидов в сыворотке крови и микросомах печени животных, получавших *DNP*, было, соответственно, на 15,4

Таблица 3

Скорость потребления кислорода митохондриями печени самок крыс обеих групп (нмоль O /мин·мг белка, субстрат дыхания: глутамат + малат, $M \pm m$, $n=8-10$)

Дыхание в состоянии	Опытная группа	Контрольная группа
4 (V_4)	16,41±1,05*	11,80±1,51
3 (V_3)	90,85±8,75	69,76±8,24
4 (V_4) после <i>ADP</i>	17,21±1,21*	12,77±1,64
3p (V_{3p})	96,24±4,48*	66,42±9,38

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

и 21,2 % ниже, чем у контрольных животных, не изменяясь при этом в митохондриях (см. табл. 4).

Таким образом, полученные в настоящей работе данные относительно увеличения скорости потребления кислорода митохондриями, уменьшения скорости формирования АФК в *NADPH*-зависимой цепи микросом печени, снижения уровня гидропероксидов липидов и содержания карбонильных соединений в сыворотке крови и микросомах могут свидетельствовать о меньшей интенсивности процессов образования свободных радикалов в тканях животных, получавших *DNP*.

Поскольку, согласно свободнорадикальной концепции, снижение интенсивности окислительных процессов может позитивно влиять на продолжительность жизни организмов, то в данном эксперименте можно было ожидать изменения продолжительности жизни и у крыс, получавших *DNP*.

Таблица 4

Содержание гидропероксидов липидов и карбонильных соединений в тканях крыс обеих групп ($M \pm m$, $n=20$)

Группа	Содержание гидропероксидов липидов			Содержание карбонильных соединений, нмоль/мг белка	
	митохондрии, нмоль МДА/мг	микросомы, нмоль МДА/мг	сыворотка крови, пикомоль МДА/мг	сыворотка крови	микросомы печени
Опытная	0,37±0,04	0,26 ±0,01*	27,0±1,4*	0,50±0,03 *	0,52±0,03 *
Контрольная	0,35±0,04	0,33±0,03	32,01±1,7	0,69±0,03	0,61±0,05

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Действительно, средняя продолжительность жизни при 50 % смертности животных увеличилась на 19,6 % (средняя продолжительность жизни в контрольной группе была 566 ± 55 дней, а в опытной — 677 ± 23 дня). Интересной, на наш взгляд, является большая вариабельность продолжительности жизни у крыс контрольной группы, а также тот факт, что в ней первые павшие животные прожили всего 208 и 294 дня, в то время как в группе, получавшей *DNP*, первые животные пали только через 527 и 550 сут. Существенно, что в экспериментах с использованием «митохондриального антиоксиданта» *SkQ1* также было показано снижение возрастной смертности мышей, и эффект тоже был особенно заметен на первых (в экспериментах авторов — первых 20 %) павших животных [20].

Полученные нами данные хорошо согласуются с данными авторов [5], которые показали небольшое (порядка 7 %) увеличение продолжительности жизни самок мышей при внесении *DNP* в организм с питьевой водой. Так, медианная продолжительность жизни, по данным этих авторов, в контрольной группе была 722 дня против 771 в подопытной (7,9 %), тогда как средняя продолжительность жизни составляла 718,8 дня в контрольной и 769,7 дня (7,1 %) в опытной группе [5].

Выводы

Таким образом, в настоящей работе установлено, что длительное скармливание животным *DNP* приводит к увеличению скорости митохондриального дыхания, снижению интенсивности микросомальной генерации свободнорадикальных форм кислорода, уровня гидропероксидов и карбонилированных соединений в тканях животных, а также увеличению их средней продолжительности жизни при 50 % смертности подопытных животных.

Представляется вероятным, что длительное поступление *DNP* в организм животных приводит к снижению уровня свободных радикалов, высвобождающихся, в том числе, при функционировании дыхательной цепи митохондрий и микросомальной электрон-транспортной цепи, которое, в свою очередь, может приводить с возрастом к менее выраженному оксидативному стрессу.

Разумеется, это не исключает возможности того, что в данном эксперименте увеличение продолжительности жизни крыс является следствием не только снижения продукции АФК, но и позитивного действия на организм животных так на-

зываемого «мягкого стресса», которое показано при использовании таких разнообразных экспериментальных факторов, как температурное воздействие, гипергравитация, небольшие дозы радиации и др. [7]. Механизм позитивного влияния «мягкого стресса» до конца не выяснен, но весьма вероятно, что эти явления могут быть следствием индукции защитных систем организма, которая и приводит к положительному влиянию на продолжительность жизни. Таким «триггером» метаболической адаптации клетки, вероятно, может выступать и *DNP* в низких концентрациях, как это показано, в частности, для клеток *HepG2* [6].

Таким образом, результаты, приведенные в настоящей работе, свидетельствуют о возможности коррекции интенсивности окислительных процессов в организме и, соответственно, продолжительности жизни млекопитающих с помощью модуляции активности мембранных электрон-транспортных цепей.

Очевидно, что в силу высокой токсичности сам *DNP* не может быть применим в практической гериатрии, но его малотоксичные аналоги, обладающие контролируемым и «мягким» действием, либо агонисты, влияющие на природный путь разобщения (*UCP*), представляются перспективными для разработки средств контроля редокс-состояния тканей организма и продолжительности жизни животных в целом.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Э. Э., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: Фолиант, 2000. С. 56–60.
2. Гуськова Р. А., Виленчик М. М., Кольтовер В. К. Роль свободных супероксидных радикалов в старении биологических объектов // Биофизика. 1980. Т. 25. Вып. 1. С. 102–105.
3. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. 1980. Vol. 15. № 3. P. 137–140.
4. Barros M. H., Bandy B., Tahara E. B., Kowaltowski A. J. Higher respiratory activity decreases mitochondrial reactive oxygen release and increase life span in *Saccharomyces cerevisiae* // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 49883–49888.
5. Caldeira da Silva C. C., Cerqueira F. M., Barbosa L. F. et al. Mild mitochondrial uncoupling in mice affects energy metabolism, redox balance and longevity // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 4. P. 552–560.
6. Desquiret V., Loiseau D., Jacques C. et al. Dinitrophenol-induced mitochondrial uncoupling in vivo triggers respiratory adaptation in *HepG2* cells // Biochim. biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. № 1. P. 21–30.
7. Helfand S. L., Rogina B. Genetics of ageing in the fruit fly, *Drosophila melanogaster* // Ann. Rev. Genet. 2003. Vol. 37. P. 329–348.
8. Hemachandra Reddy P. Mitochondrial Oxidative Damage in Aging and Alzheimer's Disease: Implications for Mitochondrially Targeted Antioxidant Therapeutics // J. Biomed.

Biotechn. Vol. 2006. Article ID 31372. P. 1–13. – DOI 10.1155/JBB/2006/31372.

9. *Jarmuszkiewicz W., Woyda-P oszczyca A.* Mitochondrial uncoupling proteins: regulation and physiological role // *Postepy Biochem.* 2008. Vol. 54. № 2. P. 179–187.

10. *Kamatch S. A., Narayan K. A.* Interaction of Ca²⁺ with endoplasmatic reticulum of rat liver: a standart procedure for the isolation of microsomes // *Analyt. Biochem.* 1972. Vol. 48. № 1. P. 53–61.

11. *Kauffman F., Evans R. K., Thurman R. G.* Alterations in nicotinamide and adenine nucleotide systems during mixed-function oxidation of p-nitroanisole in perfused livers from normal and phenobarbital-treated rats // *Biochem. J.* 1977. Vol. 166. P. 583–592.

12. *Koizumi M., Yamamoto Y., Ito Y. et al.* Comparative study of toxicity of 4-Nitrophenol and 2,4-Dinitrophenol in newborn and young rats // *J. Toxicol. Sci.* 2001. Vol. 26. № 5. P. 299–311.

13. *Korshunov S. S., Skulachev V. P., Starkov A. A.* High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 416. P. 15–18.

14. *Mannella C. A.* Our changing views of mitochondria // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2000. Vol. 32. P. 1–4.

15. *Miller G. I.* Protein determination for large numbers of samples // *Analyt. Chem.* 1959. Vol. 31. P. 964–966.

16. *Ohkawa H., Ohahi N., Jodi K.* Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Analyt. Biochem.* 1979. Vol. 95. № 2. P. 351–358.

17. *Okuda M., Lee H. C., Kumar C., Chance B.* Comparison of the effect of a mitochondrial uncoupler, 2,4-dinitrophenol and adrenaline on oxygen radical production in the isolated perfused rat liver // *Acta Physiol scand.* 1992. Vol. 145. № 2. P. 159–168.

18. *Padalko V. I.* Uncoupler of Oxidative Phosphorylation Prolongs the Lifespan of *Drosophila* // *Biochemistry (Moscow).* 2005. Vol. 70. № 9. P. 986–989.

19. *Skulachev V. P.* Role of uncoupled and non-uncoupled oxidations in maintenanse of safety low levels of oxygen and its one-electron reductants // *Quart. Rev. Biophys.* 1996. Vol. 29. P. 169–202.

20. *Skulachev V. P.* A Biochemical Approach to the Problem of Aging: «Megaproject» on Membrane-Penetrating Ions. The First Results and Prospects // *Biochemistry (Moscow).* 2007. Vol. 72. № 12. P. 1385–1396.

21. *Zangar R. C., Davydov D. R., Verma S.* Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450 // *Toxicol. appl. Pharmacol.* 2004. Vol. 199. № 3. P. 316–331.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 98–103

V. I. Padalko, I. S. Leonova, E. V. Kozlova

THE EFFECT OF 2,4-DINITROPHENOL ON THE INTENSITY OF OXIDATIVE PROCESSES IN RAT LIVER DURING LONGITUDINAL EXPERIMENT

Institute of Biology V. N. Karazin Kharkov National University, Sq. Svobody 4, Kharkov 61077, Ukraine;
e-mail: padalko@univer.kharkov.ua

The effect of uncoupler 2,4-dinitrophenol on the oxidative processes intensity in liver biomembranes of different age and sex of rats during longitudinal experiment was studied. It was established that 2,4-dinitrophenol in the used concentration hadn't essential negative effect on the organism of females and their posterity. On the young, 3-3,5-month old males it was shown that long-term xenobiotic administration had been accompanied by intensification of the rate of oxygen consumption, decrease of the rate of reactive oxygen species formation in microsomal redox-chain, decline in lipid hydroperoxides and protein carbonils levels in blood serum and liver microsomes, and also by increase of their mean lifespan.

The obtained results may testify the possibility of correction of oxidative processes intensity in tissues of mammals and their lifespan by means of modulation of membrane electron transport chains activity.

Key words: 2,4-dinitrophenol, oxidative processes, lifespan

С. А. Рукавишникова, И. С. Фигурин, А. А. Яковлев

ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: kdlb2@yandex.ru

Диагностика тех или иных патологических процессов связана, в частности, с оценкой отклонений соответствующих лабораторных показателей от их референсных значений. Результаты проведенных исследований позволяют использовать показатели индивидуальной вариабельности лабораторных тестов в качестве критерия индивидуальной резистентности, что имеет прогностическое значение при изучении возрастной патологии, а также существенно расширяет представление об активации перекисного окисления липидов как основного триггерного фактора ускоренного старения.

Ключевые слова: индивидуальная вариабельность, радиорезистентность, перекисное окисление липидов, профессиональная патология, ускоренное старение

Древнему мыслителю Гиппократу принадлежат слова о том, что «каждый человек болеет только той болезнью, которой он может заболеть». Сегодня достижения биохимии, молекулярно-генетические технологии во многом раскрывают значение этих слов, однако на практике превентивная диагностика все еще применяется нечасто.

Научное обоснование и практическое применение индивидуального подхода к диагностике разных заболеваний представляется весьма актуальной задачей, результаты решения которой востребованы практическим здравоохранением.

Традиционный подход к диагностике здорового и патологического состояния организма предполагает сравнение конкретных результатов лабораторных исследований со значениями, наблюдаемыми в популяции здоровых людей и характеризующимися, как правило, широким диапазоном.

Вместе с тем, целесообразно использовать понятие биологической индивидуальной вариабельности, отклонения от которой нередко могут быть применены для прогнозирования возможных патологических состояний на самых ранних стадиях их возникновения и развития. При этом, биологическая вариация, по мнению профессора В. В. Меньшикова, должна рассматриваться как объективная мера аналитической точности и кли-

нической информативности лабораторных исследований [13].

Изучать значимость индивидуальной вариабельности лабораторных показателей биологических жидкостей человека и животных можно при действии факторов, приводящих к патологическому состоянию организма, например механическая травма, ожоги, обморожения, радиационное воздействие и другие.

В развитии патологических процессов важную роль играет свободнорадикальное окисление липидов, в том числе и перекисное окисление, уровень которого определяется измерением интенсивности сверхслабого свечения [14]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является метаболическим процессом, представленным практически во всех органах и тканях млекопитающих. Через стадию перекисных производных полиненасыщенных жирных кислот осуществляется синтез простагландинов; образование перекисных форм холестерина является одним из звеньев синтеза ряда стероидных гормонов; с помощью митохондриальной системы ПОЛ происходит регуляция активности мембранно-связанных ферментов эндоплазматической сети и, вероятно, осуществляется альтернативный путь окисления ненасыщенных жирных кислот [9].

Активные формы кислорода, образующиеся в процессе ПОЛ, обеспечивают цитотоксическое действие фагоцитов [12, 16], участвуют в регуляции процесса деления клеток [10, 17], стимулируют модуляцию апоптоза, ротацию липидного и белкового компонентов биомембран [5, 20].

Активация ПОЛ приводит к напряжению механизмов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса, который может проявляться на клеточном, тканевом и организменном уровнях [19], что характерно для ряда патологических состояний, вызванных, в том числе, и лучевым поражением [1, 18]. В литературе описаны изменения интенсивности ПОЛ как в рамках экспери-

ментальной, так и медицинской радиологии [8, 15]. Специфическое воздействие на организм ионизирующего излучения в малых дозах представляет традиционный предмет изучения радиобиологов [6]. Анализируя современное состояние данного вопроса, можно сделать вывод, что хроническое облучение характеризуется постепенными прогрессирующими соматическими изменениями. Так, в работах В. В. Иванова показано, что при ежедневном воздействии малых доз ионизирующего излучения у экспериментальных животных развивается комплекс соматических изменений, который может быть определен как ускорение процессов старения [7].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение прогнозирования ускоренного старения посредством мониторинга лабораторных показателей крови с использованием модели радиационного воздействия на организм.

Материалы и методы

Изучение значения индивидуальной вариабельности лабораторных показателей проводили в экспериментальных исследованиях на животных с последующей экстраполяцией на человеческую популяцию. В качестве фактора, вызывающего патологическое состояние, использовали ионизирующее излучение.

Экспериментальные исследования выполнены на 175 белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Животных содержали в условиях вивария группами по 10–12 особей на стандартном пищевом рационе при постоянном микроклимате (температура воздуха 17 °С, содержание кислорода 20,6 %, относительная влажность воздуха 75 %). В эксперимент отбирали здоровых животных — крыс-самцов с массой тела 180–200 г и содержанием лейкоцитов в периферической крови не более $17 \cdot 10^9$ /л. Исследования проводили в утренние часы (9–10 ч, натощак), забор крови для морфологических исследований осуществляли из хвостовой вены. Количество ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкограмму определяли по методу Т. Г. Симоновой (1955), при котором расчеты ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкограммы проводили одновременно в одном мазке.

В экспериментах моделировали условия профессионального облучения персонала кораблей, оснащенных ядерными энергетическими установками. При этом, доза облучения личного состава атомной подводной лодки не должна была превы-

шать 0,05 Зв в год (приказ МО СССР № 285 от 08.12.85 г.). Для воспроизведения аналогичных условий в эксперименте на животных длительность и дозу облучения определяли по данным В. Ш. Берикошвили [2], где приведены условия подопытия, полученные из уравнения Блэра—Дэвидсона. Для крыс адекватное воздействие ионизирующей радиации составило 0,12 Зв за 27 сут. Количество животных, облученных малыми дозами, составило 105 крыс (опытная группа). Контрольную группу составили 70 животных, не подвергавшихся хроническому облучению малыми дозами.

В последующем опытная и контрольная группы (175 крыс) были подвергнуты тестирующему острому рентгеновскому облучению с помощью аппарата РУМ-3; напряжение на трубке составляло 180 кВ, сила тока 15 мА, кожно-фокусное расстояние — 60 см, фильтр 0,1 Cu+1,0 Al. Доза тестирующего облучения составляла 6 Гр. Контроль равномерности поля облучения осуществляли клиническим дозиметром типа 27012. После облучения за животными в течение 30 сут вели клинические наблюдения: отмечали изменение массы тела, поведения, внешнего вида, срок гибели.

Степень тяжести острой лучевой болезни (ОЛБ) определяли в соответствии с дифференциально-диагностической таблицей, предложенной в [11], на основании результатов гематологических исследований, проводившихся через 1, 3, 7 и 14 сут после острого облучения. В исследованиях, выполненных под руководством проф. И. В. Лисовского, был разработан метод выявления наиболее радиостойчивых особей с помощью показателя Y_1 . Было показано, что особи со значениями $Y_1 > -0,75$ по реакции на последующее острое облучение могут быть отнесены к наиболее радиостойчивым.

Комплексированный показатель Y_1 , первая главная компонента линейной комбинации трех признаков (адреналиновая проба, абсолютное число лейкоцитов, абсолютное число лимфоцитов), был получен на основании биометрического анализа соотношений 39 разных гематологических, гистохимических и биофизических признаков. Авторами было установлено, что этот показатель обладает наибольшей информативностью для разделения особей по радиостойчивости среди всех исследованных комбинаций.

Выявление наиболее радиостойчивых животных проведено по алгоритму проф. И. В. Лисовского с вычислением коэффициента индивидуальной радиорезистентности (Y_1):

$$Y_1 = 10^{-4}(2,18X_1 + 8,85X_2 - 1,56X_3) - 2,92,$$

где X_1 — количество лейкоцитов в крови до нагрузки, $10^9/\text{л}$; X_2 — количество лимфоцитов в крови до нагрузки, $10^9/\text{л}$; X_3 — разница в количестве лейкоцитов до и после нагрузки.

В качестве неспецифической нагрузки в модельных экспериментах использовали адреналиновую пробу, при этом внутривенно вводили 0,01% раствор адреналина из расчета 0,25 мг на 100 г массы тела. В исследованиях с участием людей использовали дозированную физическую нагрузку, при которой индивид делал 40 приседаний в течение 1 мин. Показателем реакции служила разница в исходном количестве лейкоцитов периферической крови и теми же показателями через 1 ч после введения адреналина в экспериментах с животными или сразу после прекращения физической нагрузки в исследованиях с участием людей.

Нам представилось необходимым исследовать надежность прогноза в более широком временном интервале, сопоставимом с длительностью автономного похода (120 сут), что соответствовало времени эксперимента на животных 27 сут.

Для изучения индивидуальной варибельности была исследована динамика традиционных гематологических показателей при воздействии острого и хронического облучения малыми дозами экспериментальных животных [3, 4].

При обследовании личного состава атомной подводной лодки изучали биохимические показатели сыворотки крови (общие липиды). Выбор методов обусловлен параметрами, характеризующими степень выраженности радиационного поражения. Исследования проводили с помощью реактивов фирмы «Лахема» (Чехия).

Для учета варибельности мы использовали среднеквадратическое отклонение. Расчет среднеквадратического отклонения абсолютного содержания лимфоцитов проводился по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x)^2}{n - 1}},$$

где x — среднее арифметическое, n — количество измерений.

Для характеристики процессов ускоренного старения мы использовали метод измерения сверхслабого свечения (хемолуминесценции). Измерения интенсивности сверхслабого свечения проводили на лабораторной установке, разработанной И. В. Лисовским, Э. Н. Домбровским и В. В. Чумаковым. Для приготовления проб ис-

пользовали подложки из хроматографической бумаги диаметром 1,2 см. Отобранные пробы крови высушивали при температуре 370 °С в течение 30–40 мин. Обсчет проб на установке производили через 20–30 мин после помещения в камеру. В качестве регистратора биохемолуминесценции крови в установке был использован фотоэлектронный умножитель ФЭУ-16Б, работающий в диапазоне спектральной чувствительности от 380 до 520 нм. Используемый нами метод позволил измерить сверхслабое свечение в малых количествах крови, обеспечил транспортировку и длительное хранение образцов.

Результаты и обсуждение

При анализе лабораторных показателей крови животных опытной и контрольной групп значимых различий не выявлено. В дальнейшем все животные экспериментальной группы (105 особей) были подвергнуты острому тестирующему облучению в дозе 6 Гр и получили ту или иную степень тяжести ОЛБ. Распределение животных в соответствии с величинами абсолютного числа лимфоцитов и лейкоцитов при использовании усредненных значений определяемых показателей до начала лучевого воздействия представлено на *рис. 1*. На этом же графике представлены данные животных с разной степенью тяжести ОЛБ, полученной после тестирующего облучения.

В экспериментальных исследованиях всем животным определяли коэффициент индивидуальной радиорезистентности (Y_1). На *рис. 2* приведена динамика этого показателя среди особей, случайно отобранных из трех групп, сформированных по степени тяжести ОЛБ.

Важно отметить, что у некоторых животных показатель Y_1 оставался достаточно стабильным, в то время как у других был подвержен значительным колебаниям. Это обстоятельство привело нас к выводу о необходимости рассмотрения индивидуальных числовых значений составляющих признаков, определения меры их варибельности и поиска закономерностей, связывающих эти числовые значения с радиостойчивостью.

Анализ полученных данных показал, что животные могут быть ранжированы на три группы по полученной степени тяжести ОЛБ, средней продолжительности жизни и, что наиболее существенно, по данным гематологических исследований — динамике лейкоцитов и абсолютного числа лимфоцитов в крови, а также по значению

среднеквадратического отклонения исследуемых показателей. Оказалось, что наиболее устойчивыми к ионизирующей радиации были животные, у которых показатели лимфоцитов отличались высокой стабильностью (низкой вариабельностью, $\sigma=0,15\pm 0,08$) и расположением в пределах нижней границы внутривидовых значений. Наиболее лабильными являлись особи, у которых среднеквадратическое отклонение абсолютного числа лимфоцитов в крови составляло $0,45\pm 0,14$. У остальных животных этот показатель составил $0,29\pm 0,12$.

Наши данные свидетельствуют о том, что показатели, имеющие низкие значения среднеквадратического отклонения, остаются стабильными на протяжении всего эксперимента под влиянием хронического облучения малыми дозами ионизирующего излучения. И именно у этой группы была диагностирована I степень тяжести ОЛБ. Такие особи составили около 10 % от общего количества животных (рис. 3). По реакции на острое облучение именно эти животные могут быть признаны наиболее радиорезистентными.

На протяжении всего эксперимента мы измеряли интенсивность сверхслабого свечения. Оказалось, что под действием облучения малыми дозами интенсивность сверхслабого свечения увеличивалась во всех группах животных, в то же время наименьшей она была в группе животных, выделенных нами как наиболее радиоустойчивые.

Таким образом, посредством многократного исследования таких гематологических показателей, как общее количество лейкоцитов и абсолютное число лимфоцитов с определением величины среднеквадратического отклонения, удалось выявить наиболее радиоустойчивых особей из всей выборки. Данные измерения сверхслабого свечения (показатель ускоренного старения) подтвердили полученные выводы.

Разработанный нами методологический подход, предполагающий многократное исследование гематологических показателей с определением среднеквадратического отклонения, а также измерение уровня интенсивности сверхслабого свечения, в дальнейшем мы использовали в процессе

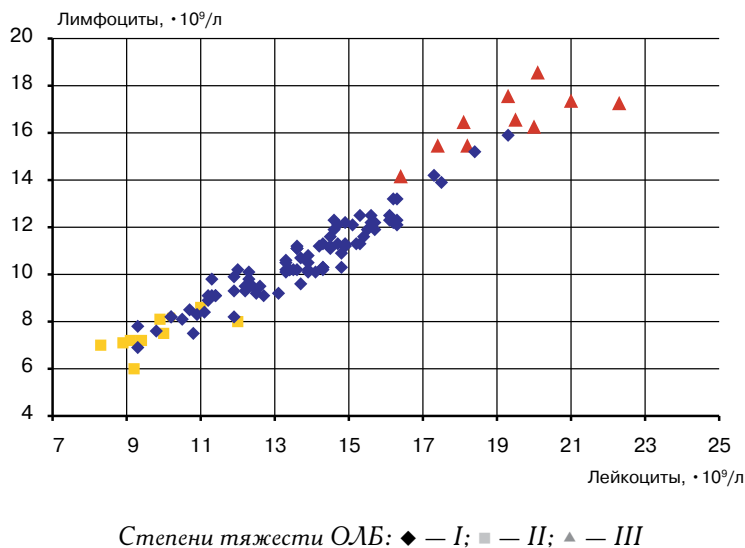


Рис. 1. Распределение животных с разной степенью тяжести ОЛБ по величине абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови

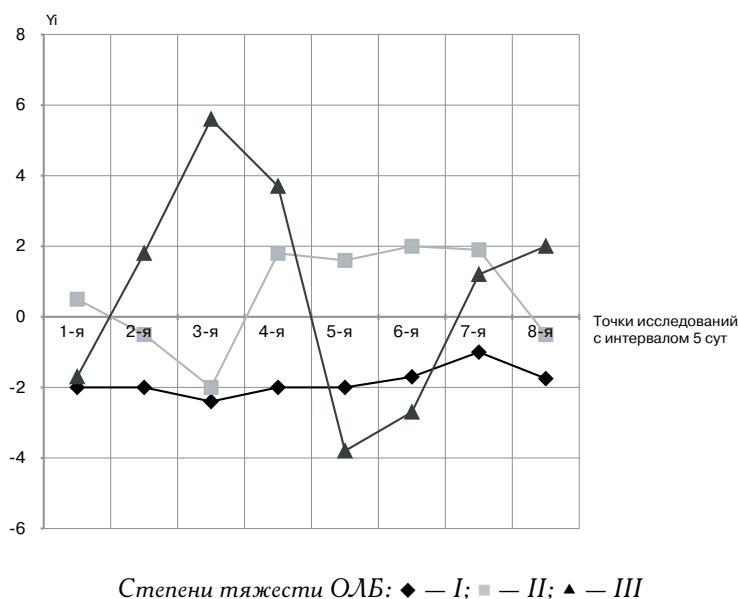


Рис. 2. Показатели радиоустойчивости (Y₁) индивидов с разной степенью тяжести ОЛБ при восьми последовательных измерениях с интервалом 5 сут

обследования 120 мужчин от 19 до 21 года (70 %); от 22 до 35 лет (30 %). Клинические наблюдения проведены у персонала кораблей, оснащенных ядерно-энергетическими установками, в рамках диспансерного динамического наблюдения в различные периоды профессиональной деятельности моряков-подводников. (Согласие обследуемых лиц было получено.) Анализ полученных данных позволил распределить обследованных военнослужащих на три группы по значению среднеквадратиче-



Рис. 3. Среднеквадратическое отклонение (σ) абсолютного числа лимфоцитов в крови крыс с разной степенью тяжести ОЛБ

ского отклонения абсолютного числа лимфоцитов и показателя хемолуминесценции. Данные приведены в таблице.

Распределение военнослужащих на группы в зависимости от среднеквадратического отклонения абсолютного числа лимфоцитов

Группа, чел.	Процент от общего числа	Среднеквадратическое отклонение абс. числа лимфоцитов	Сверхслабое свечение, имп/мин
1-я, n=13	10,8	$0,15\pm 0,05$	64 ± 4
2-я, n=91	75,8	$0,29\pm 0,11$	69 ± 6
3-я, n=16	13,4	$0,45\pm 0,10$	79 ± 5

Одновременно проводили исследование содержания общих липидов в сыворотке крови военнослужащих в различные периоды их профессио-

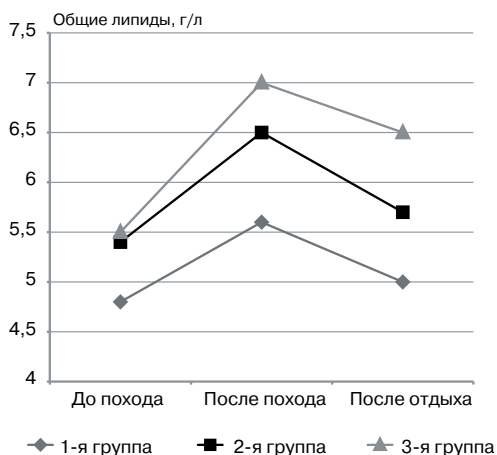


Рис. 4. Средние значения содержания общих липидов в сыворотке крови у военнослужащих разных групп в различные периоды профессиональной деятельности

нальной деятельности. Было показано, что во всех группах средние значения не выходили за границы нормальных показателей. Однако в 1-й группе наименьший подъем уровня общих липидов наблюдался после похода, а также быстрое возвращение к референсным значениям. На рис. 4. приведены средние значения содержания общих липидов в каждой из трех групп.

Принимая во внимание тот факт, что показатель сверхслабого свечения в этой группе также оказался наименьшим среди всей выборки, можно предположить наличие повышенной устойчивости у этих людей к ускоренному старению.

Выводы

Результаты выполненных исследований позволяют сделать заключение о возможности использования в качестве прогностических критериев развития ускоренного старения организма не только отдельных лабораторных показателей крови, но и их вариабельность.

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели индивидуальной вариабельности лабораторных тестов можно использовать и как критерий индивидуальной резистентности организма, и как показатели для прогноза возникновения возрастной патологии.

По значению среднеквадратического отклонения исследуемых показателей (количество лейкоцитов, абсолютное число лимфоцитов, измерение сверхслабого свечения) возможно ранжирование организмов на группы по степени индивидуальной резистентности к ускоренному старению, что было подтверждено исследованиями интенсивности сверхслабого свечения продуктов ПОЛ. Данный принцип может быть использован при профессиональном отборе лиц, работа которых связана с влиянием патологических факторов.

Результаты проведенных нами исследований позволяют более широко рассматривать биологическое и медицинское значение вариабельности лабораторных показателей.

Литература

1. Барбой В. А. Спонтанная хемолуминесценция сыворотки и клеток крови в норме и при воздействии ионизирующей радиации // Радиобиология. 1990. Т. 30. № 4. С. 435–440.
2. Берикошвили В. Ш. Расчет режима облучения при экспериментальном моделировании хронического профессионального облучения // Радиобиология. 1975. Т. 16. № 4. С. 627–631.

3. Бонд В. П. Основы радиобиологии, необходимые для понимания влияния ионизирующих излучений на кровотоки: Рук-во по радиац. гематологии. М., 1974. С. 63–70.
4. Горизонтов П. Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма // Физиол. журн. 1981. № 3. С. 317–321.
5. Григлевски Р. Е. Участие свободных радикалов в преобразовании эндотелиального простациклина и окиси азота // Новости фармации и медицины. 1997. № 1–2. С. 2–8.
6. Григорьев Ю. Г., Попов В. И., Шафиркин А. В. и др. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. М., 1986.
7. Иванов В. В., Стрельцова В. Н. Количественные и качественные изменения клеток периферической крови при хроническом облучении животных // Радиобиология. 1985. Т. 5. № 3. С. 372–375.
8. Кожевников Ю. Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии // Вопр. мед. химии. 1985. № 5. С. 2–6.
9. Колесова О. Е., Маркин А. А., Федорова Т. Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лаб. дело. 1984. № 9. С. 540–546.
10. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Определение активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
11. Лисовский И. В. Радиационный риск аварийного облучения личного состава атомных подводных лодок // В сб.: Медико-социальные аспекты проблем ветеранов атомщиков и пути их решения: Тез. науч.-практич. конф. СПб., 1997. С. 53–55.
12. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. С. 344.
13. Меньшиков В. В. Биологическая вариация как объективная мера аналитической точности и клинической информативности лабораторных исследований // Клин. лаб. диагностика. 2004. № 5. С. 21–32.
14. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемолюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1995.
15. Чаяло П. П., Вережа В. Я., Чеботько Г. М. Свободно-радикальные процессы и антиоксидантная система крови в отдаленные сроки после острой лучевой болезни // Мед. радиология. 1991. С. 20–21.
16. Clark R. A. The human neutrophil respiratory burst oxidase // J. infect Dis. 1990. Vol. 161. P. 1140.
17. Cross A. R., Jones O. T. Enzymatic mechanisms of superoxide production // Biochim. biophys Acta. 1991. Vol. 1057. P. 281.
18. Konings A. W. T. Membrane involvement in radiation-induced death // Int. Radiat. Biol. 1984. Vol. 45. № 6. P. 657–658.
19. Sies H. Oxidation stress — From basic research to clinical application // Amer. J. Med. 1991. Vol. 91. P. 315.
20. Thompson C. B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease // Science. 1995. Vol. 267. P. 1456–1462.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 104–109

S. A. Rukavishnikova, I. S. Figurin, A. A. Yakovlew

VALUE OF VARIABILITY OF LABORATORY INDICATORS FOR FORECASTING OF DEVELOPMENT OF THE ACCELERATED AGING

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: kdlb2@yandex.ru

Diagnostics of those or other pathological processes is connected with an estimation of deviations of corresponding laboratory indexes from their reference values. Results of the research enable to use the indexes of individual variability of laboratory tests as a criterion of individual resistance, which has a prognosis value in studying of age pathology. It also essentially expands ideas about activation of the peroxide oxidation of the lipids as the basic trigger factor of the accelerated aging.

Key words: *individual variability, age pathology, accelerated aging*

А. В. Гузова¹, Е. Ю. Голубева², А. Г. Соловьёв¹

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОЖИЛЫХ ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В УСЛОВИХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

¹ Северный государственный медицинский университет, 163000 Архангельск, Троицкий пр., 61; e-mail: asoloviev@nsmu.ru;

² Поморский государственный университет им. М. В. Ломоносова; 163002 Архангельск, пр. Ломоносова, 4; e-mail: prospra@pomorsu.ru

Представлены данные оценки качества жизни лиц инволюционного возраста, страдающих алкогольной зависимостью, в сопоставлении с особенностями биологического возраста. Выявлены более высокие темпы старения среди пожилых лиц с алкогольной зависимостью параллельно с низкими составляющими их социального функционирования и качества жизни. Показано, что у женщин в пожилом возрасте алкоголизация в большей степени определяет ускорение старения.

Ключевые слова: качество жизни, биологический возраст, пожилой больной

Алкоголизм является важной общемедицинской, психологической и социальной проблемой пожилых лиц — быстро растущей социальной группы населения России. Социально-психологические проблемы лиц пожилого возраста включают потери и утраты, снижение психологических способностей, возрастные нарушения психики, низкую материальную обеспеченность, сексуальные нарушения, а также нередко и злоупотребление алкоголем: от 1 до 10 % лиц старше 65 лет в разных странах страдают алкогольной зависимостью, приобретающей черты «скрытой эпидемии» пожилых [5, 9].

Алкоголизм в старости характеризуется, в основном, как «жизненный отпечаток» алкогольной зависимости, имевшей место уже в течение многих лет («ранний дебют»), или как ответная реакция на возрастные стрессы («поздний дебют»). Если в первом случае злоупотребление алкоголем — явление, которое уже существовало, но не было выявлено до настоящего момента, то во втором оно обусловлено, в основном, индивидуальными и социальными аспектами старения [8].

Длительная алкоголизация значительно изменяет оценку уровня благополучия, общей удовлетворенностью жизнью — важных составляющих параметров качества жизни (КЖ) — как степени удовлетворения человека физическим и психиче-

ским состоянием, а также социальным функционированием [6].

Для разработки средств увеличения продолжительности активной социальной жизни населения особое значение приобретает определение биологического возраста (БВ) — показателя уровня износа структуры и функции определенного элемента организма, группы элементов и организма в целом, выраженного в единицах времени путем соотношения значений замеренных индивидуальных биомаркеров с эталонными среднепопуляционными кривыми зависимостей изменений этих биомаркеров от календарного возраста (КВ) [7].

Комплексное изучение параметров КЖ и особенностей БВ пожилых лиц пока еще не получило должного внимания в социально-геронтологической наркологической практике. Целью работы явилась оценка уровня КЖ и особенностей БВ лиц инволюционного возраста, страдающих алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

Обследованы 172 человека, в том числе 142 больных (78 мужчин — 54,9 % и 64 женщины — 45,1 %) с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА), находившихся на стационарном лечении в Архангельской областной психиатрической больнице, из которых 50 человек — от 55 лет и более (27 мужчин и 23 женщины). Возрастной критерий разделения на группы обусловлен данными о том, что до 59 лет выявляется наиболее высокий темп возрастного старения [1, 12]. С учетом влияния климатических и социальных факторов европейского Севера мы определили эту границу в 55 лет (возраст выхода на пенсию мужчин в районах, приравненных к Крайнему Северу). Результаты исследования сравнивали с данными группы из 92

человек трудоспособного возраста (51 мужчина и 41 женщина) с СЗА. Группу сравнения составили 30 человек (10 мужчин — 33% и 20 женщин — 66,6%), проживающих в реабилитационном отделении дома-интерната Архангельска [3], — пожилые лица от 55 лет и старше без наркологической и психической патологии.

Для оценки уровня КЖ применяли многоаспектную анкету ELSA WHO [13], содержащую следующие разделы: социальный статус, состояние здоровья, удовлетворенность жизнью, условия проживания, материальное положение, социокультурные потребности и т. д. Для уточнения особенностей КЖ наркологического контингента использовали методику А. Soloviev и соавт. [15], включающую заполнение опросника, содержащего три шкалы. Шкала А имела три основных индекса: материальной обеспеченности (ИМО), социальных контактов (ИСК) и субъективной оценки здоровья (ИСОЗ); степень материальной обеспеченности отражали ответы по четырем вопросам; социальной активности и оценки состояния здоровья — по трем. Каждый вопрос имел четыре варианта ответа, оцениваемые от 1 до 4 баллов, в связи с чем максимальное возможное количество баллов, отражающих индекс ИМО, составляло 16, ИСК — 12, ИСОЗ — 12. Уровень социального функционирования оценивали путем суммирования баллов по трем полученным индексам. Каждый из индексов оценивали по шкале В в аспекте эмоциональной удовлетворенности; по шкале С оценивали субъективную оценку зависимости КЖ от употребления спиртных напитков.

Оценка БВ включала исследование комплекса биохимических показателей: общего холестерина, А-холестерина, триглицеридов, мочевины, глюкозы, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутаминтрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы в плазме крови по методике В. М. Дильмана и соавт. [4]. Нами использованы также функциональные подходы определения БВ по В. П. Войтенко и соавт. [2] с определением следующих параметров: массы тела, систолического и диастолического артериального давления, особенностей задержки дыхания на вдохе, статистической балансировки, субъективной оценки здоровья (СОЗ) [2]. Математико-статистический метод включал корреляционный анализ по Пирсону, расчет критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что ИМО у обследованных лиц с СЗА составил 12 баллов, что соответствовало среднему значению, причем выше он был в группе женщин. Анализируя отдельные компоненты этого индекса, необходимо отметить их низкие средние значения, практически не превышающие 3 балла у всех респондентов.

Для объективной оценки КЖ пожилых необходимо, прежде всего, оценить их социальный статус; при этом, к важным критериям следует отнести оценку круга и модальности общения (позитивное, негативное, нейтральное), его регулярность (часто, редко, случайно), опосредованность общения какой-либо целью. ИСК, в среднем, составил 5,85 балла, особенно он был низок в группе лиц 61 года и более с СЗА, что подтверждает ограниченность социальных контактов указанного контингента, связанную с потерей супруга, разводом, отказом родственников общаться с пациентом и т. п.

Подавляющее число респондентов в основной группе не имели супруга по причине его смерти или из-за развода (87,3%), лишь 12,7% респондентов были женаты/замужем. Среди лиц с СЗА трудоспособного возраста одинокими были 68%.

По результатам нашего исследования выявлена взаимосвязь между семейным положением респондентов с СЗА и их чувством ненужности, проявляющимся очень часто у вдовцов/вдов и разведенных пожилых людей. Сильная корреляционная связь между чувством ненужности и семейным положением респондентов с СЗА показывает, что с большой долей вероятности можно говорить о нарастании чувства ненужности со стажем алкоголизации среди разведенных (овдовевших) пациентов с СЗА. В группе респондентов без алкогольной зависимости подобной связи не было обнаружено. Выявлена также связь между семейным положением и употреблением крепких спиртных напитков. Нами отмечена сильная обратная зависимость между семейным положением и употреблением крепких спиртных напитков, которая совпадает с данными [10] о пожилых вдовцах и разведенных пожилых как о группе риска развития алкогольного заболевания.

Пожилые люди, страдающие наркологическим заболеванием, оценили уровень своего здоровья (ИСОЗ) достаточно высоко, в отличие от пожилых трезвенников. В то же время, и в группе сравнения — среди лиц трудоспособного возраста — ИСОЗ был несколько ниже, чем в основной.

Можно констатировать парадоксальную, на первый взгляд, закономерность: пожилые лица, злоупотребляющие алкогольными напитками, склонны оценивать свое здоровье как хорошее, и наоборот, не употребляющие алкоголь признаются в плохом здоровье. Вероятно, имеет место снижение критической оценки состояния своего здоровья у пожилых алкоголиков.

Анализ «скрытых» характеристик влияния алкоголя на здоровье (стаж, стиль питания, потребление крепких напитков) дал более ожидаемые результаты. Отмечена сильная прямая связь между этими показателями, позволяющая сделать вывод о том, что алкоголизация является одним из факторов риска, ухудшающих здоровье; это подтверждалось и сведениями о частоте употребления спиртных напитков среди данной группы респондентов. Однако этот вывод можно было бы оспорить и предположить, что ухудшение их здоровья произошло в связи с возрастными изменениями. Основанием для выдвинутого нами утверждения является установленная зависимость в результате сопоставления интенсивности алкоголизации и изменения состояния здоровья пожилых лиц. Высокая степень взаимосвязи говорит о значительном ухудшении состояния здоровья за последние 10 лет у употребляющих спиртные напитки каждый день или, по крайней мере, не менее 2–3 раз в неделю.

Анализ группы ответов пожилых людей с СЗА позволил выявить связь между чувством беспокойства о будущем и употреблением крепких спиртных напитков с высокой степенью значимости. Возможно, что пожилые люди испытывают чувство беспокойства за будущее свое и своей семьи и для притупления его употребляют алкоголь либо их беспокоит будущая ситуация из-за пристрастия к алкоголю и его отрицательного влияния на здоровье.

Оценка показателя удовлетворенностью жизнью показала, что подавляющая часть респондентов контрольной группы в той или иной мере выражала удовлетворенность жизнью или некоторое безразличие.

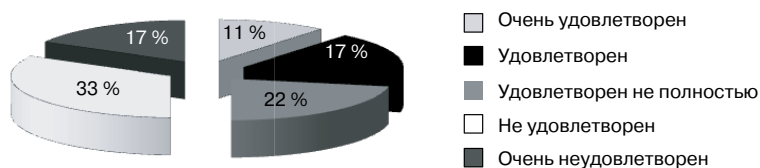


Рис. 1. Удовлетворенность жизнью пожилыми людьми с СЗА, %

Полученные данные обнаруживают высокую степень взаимосвязи между удовлетворенностью жизнью и употреблением спиртных напитков пожилыми людьми с СЗА (рис. 1).

Таким образом, лица, злоупотребляющие спиртными напитками, как пожилого, так и трудоспособного возраста в большей мере не удовлетворены своей жизнью. Мы предполагаем, что злоупотребление алкоголем провоцирует обострение таких чувств, как одиночество [14], усталость, тревога, которые, в свою очередь, ведут к повышенной степени неудовлетворенности.

При наличии алкоголизма у респондентов нами отмечен низкий уровень социальных контактов, связанный как с выходом на пенсию, отсутствием собственной инициативы к общению, так и нежеланием близких общаться с больными.

Лица 50–64 лет чаще, чем 65 лет и старше, беспокоились о будущем, их тревожило дальнейшее изменение здоровья, финансового положения и отношений с родственниками. Параллельно со стажем алкоголизации пожилых нарастало чувство ненужности и социальной изолированности, особенно отчетливо проявляющееся у вдовцов/вдов и разведенных.

Таким образом, были выявлены следующие плеяды у пожилых с СЗА:

- семейное положение — чувство ненужности;
- семейное положение — употребление спиртных напитков;
- самооценка состояния здоровья — употребление спиртных напитков;
- чувство беспокойства о будущем — употребление спиртных напитков;
- чувство ненужности — употребление спиртных напитков;
- частота употребления спиртных напитков — изменение здоровья за 10 лет;
- удовлетворенность жизнью — употребление спиртных напитков.

Корреляционный анализ определил также высокие взаимосвязи ответов пожилых людей, не злоупотребляющих алкоголем, между плеядами [3, 11]:

- самооценка состояния здоровья — чувство одиночества;
- самооценка состояния здоровья — употребление спиртных напитков;
- чувство беспокойства о будущем — половое разделение;
- чувство беспокойства о будущем — употребление спиртных напитков;

- изменение здоровья за 10 лет — употребление спиртных напитков;
- удовлетворённость жизнью — употребление спиртных напитков.

Низкий уровень КЖ пожилых с СЗА позволяет рассматривать его в качестве важного психометрического маркера, который может влиять на течение и исход социального недуга, а также расширить представление о прогнозе и тактике лечебно-реабилитационных мер.

По результатам оценки БВ отмечена тенденция его превышения у пожилых женщин с СЗА по сравнению с обследованными пациентками аналогичного возраста без алкогольной зависимости. В возрастных интервалах до 50 лет — как у мужчин, так и у женщин с СЗА — БВ превышал КВ более чем у 50% обследованных; после 50 лет в обеих гендерных группах эта тенденция несколько сглаживалась. Очевидно, что полученные данные связаны с более выраженной соматической отягощённостью среди больных алкоголизмом пациентов. Это подтверждается и данными объективных исследований: высокой частотой встречаемости токсического гепатита в 61,2% случаев у зрелых лиц и в 80% случаев у пожилых; панкреатита в 10,4 и в 22,2% случаев, соответственно; гипертонического синдрома в 27,27 и в 88,8% случаев, соответственно; токсической полинейропатии в 9,2 и в 14,3% случаев, соответственно; гастрита и язвенной болезни в 11,4 и в 21,5% случаев, соответственно; энцефалопатии в 18 и в 85% случаев, соответственно. У большего числа женщин с СЗА в одних и тех же возрастных интервалах БВ превышал КВ по сравнению с мужчинами. В группе женщин 51–60 лет БВ у пациенток с СЗА был больше такового у лиц без СЗА, у мужчин же картина оказалась несколько иная: в аналогичной группе трезвенников БВ превышал таковой у пациентов с СЗА. Прослеживается тенденция ускоренного старения женщин данной группы при наличии СЗА. В то же время, парадоксально, что у мужчин представленной возрастной группы БВ превышал КВ при отсутствии в анамнезе зависимости от алкоголя. Сравнивая КВ и БВ между собой, можно заметить, что, несмотря на ускоренное старение у женщин с СЗА по сравнению с женщинами без него, БВ у них все же ниже КВ в обеих группах, чего мы не наблюдали у мужчин в группе без СЗА, где БВ был выше КВ (рис. 2).

В группе женщин 61–70 лет прослеживали аналогичную тенденцию, что и в группе 51–60 лет, данные были примерно одинаковы и при сравнении

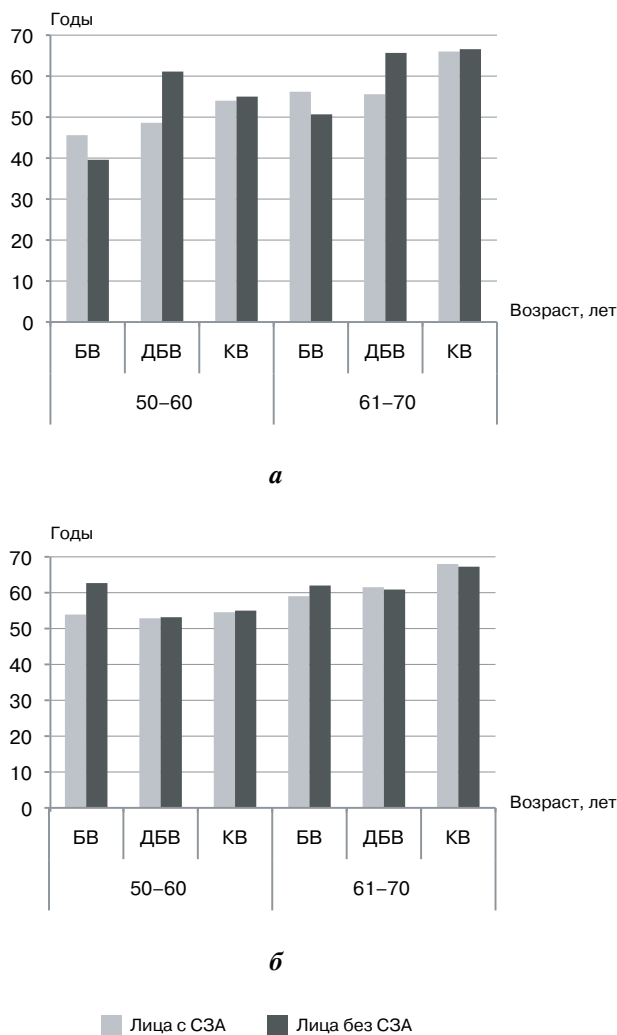


Рис. 2. Показатели БВ, должного БВ (ДБВ) и КВ у пожилых женщин с СЗА и без СЗА (а) и у пожилых мужчин с СЗА и без СЗА (б)

КВ и БВ между собой. У мужчин 61–70 лет картина примерно такая же, как в группе 51–60 лет, то есть наблюдалась тенденция ускоренного старения пациентов без СЗА, с той лишь разницей, что в данной группе БВ все же был ниже КВ, в отличие от группы 51–60 лет (см. рис. 2).

Выводы

Таким образом, результаты исследования показывают, что у женщин в пожилом возрасте алкоголизация определяет ускорение старения, у мужчин же таковой зависимости не наблюдается. Тенденция ускоренного старения в более «молодом» возрасте обусловлена, по-видимому, высокой толерантностью и влечением к алкоголю на этапе формирования болезни и большей длительностью

алкогольных запоев. Темпы опережения старения женщин с СЗА над мужчинами связаны у последних, вероятно, с биологическими, социально-психологическими и клиническими особенностями течения женского алкоголизма. Выявленные более высокие темпы старения среди пожилых лиц с алкогольной зависимостью прослеживаются параллельно с низкими составляющими их социального функционирования и качеством жизни.

Литература

1. Белозерова Л. М. Методологические особенности исследования возрастных изменений // Клиническая геронтология. 2004. № 1. С. 12–16.
2. Войтенко В. П., Токарь А. В., Полюхов А. М. Методика определения биологического возраста человека // В кн.: Биологический возраст. Наследственность и старение. Геронтология и гериатрия. Киев, 1984. С. 133–137.
3. Голубева Е. Ю., Данилова Р. И., Данилова Н. Ю., Суворова В. А. Особенности жизнедеятельности пожилых людей, проживающих при хроническом социальном стрессе в домах-интернатах // Экология человека. 2006. Прилож. 4/2. С. 286–289.
4. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
5. Егоров А. Ю., Шайдукова Л. К. Современные особенности алкоголизма у женщин: Возрастной аспект // Наркология. 2005. № 9. С. 49–55.

6. Краснова О. В. Условия и качество жизни в позднем возрасте // Психология зрелости и старения. 2001. № 4. С. 70–77.
7. Крутько В. Н., Мамай А. В., Славин М. Б. Физиология человека. Л.: Медицина, 1995. С. 42.
8. Beaver M. L. Clinical social work practice with the elderly. Belmont, 1992. P. 420.
9. Benschoff J. J., Laura K. H., Darwin S. Substance abuse and the elderly: unique issues and concerns // J. Rehab. 2003. № 4. P. 86–89.
10. Campbell B. Elderly drug and alcohol abuse often undetected // www.csindy.com, 2000.
11. Golubeva E. Yu., Danilova R. I. Needs in care/services and quality of life of the elderly people at the specialized institutions of various types in the European North of Russia // Adv. Geront. Abstract book of 6 Europ. Congress 5–8 July, 2007, St.Pb., Russia. 2007. № 3. С. 113.
12. Golubeva E., Danilova R., Danilova N. Biological age of the elderly people in the European North of Russia // Collection of abstracts of 18th Nordic Congress of Gerontology «Innovations for aging Society». Jyväskylä. 2006. P. 127.
13. Jylha M., Jokela J., Tolvanen E. The Tampere Longitudinal Studying on Aging // Scand. J. Social Med. 1992. Vol. 47. (Suppl.). P. 58–76.
14. Osgood N. J., Manetta A. A. Physical and sexual abuse, battering, and substance abuse: three clinical cases of older women // J. Geront. Social Work. 2002. Vol. 38. № 3. P. 45–61.
15. Soloviev A. G., Sidorov P. I., Kirpich I. A., Brilina N. A. Evaluation of social functioning and life quality level among narcological patients // Int. J. Mental Hlth. 2002. Vol. 31. № 2. P. 37–42.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 110–114

A. V. Guzova¹, E. Yu. Golubeva², A. G. Soloviev¹

FEATURES OF QUALITY OF LIFE AND PHYSIOLOGICAL AGE OF ELDERLY PERSONS WITH ALCOHOL DEPENDENCE IN CONDITIONS OF EUROPEAN NORTH

¹ Northern State Medical University, 61 Troitsky pr., Arkhangelsk 163000; e-mail: asoloviev@nsmu.ru;

² M. V. Lomonosov Pomor State University, 4 Lomonosova pr., Arkhangelsk 163002, Russia; e-mail: prosa@pomorsu.ru

The data of the assessment of quality of life of persons at the involutinal age suffering from alcohol dependence in comparison with features of their physiological age have been presented. Quicker aging among the persons with alcohol dependence traced in parallel with their low social functioning and quality of life have been detected; it has been shown that in the elderly women, alcoholization accelerates aging in greater degree.

Key words: quality of life, physiological age, elderly patient

Л. Т. Пименов, Т. А. Бирюкова

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ижевская государственная медицинская академия, 426034 Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, 281;
e-mail: tbdoc@mail.ru

Обследованы 72 пожилых пациента от 55 до 79 лет с обострением язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Изучали обмен железа (гемоглобин, сывороточное железо, ферритин) и его связь с клиническим течением язвенной болезни. Установлено, что анемический синдром является частым спутником язвенной болезни у пожилых и старых людей. Дефицит железа отрицательно влияет на динамику абдоминального болевого и диспепсического синдромов, значительно усугубляет клиническое проявление сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: язвенная болезнь, пожилые, анемия, обмен железа, ферритин

В популяции людей пожилого и старческого возраста частота анемического синдрома составляет от 10 до 53 %, с возрастом отмечается тенденция к нарастанию его выраженности [3, 4, 7, 12]. Чаще всего в геронтологической практике встречается железodefицитная анемия (ЖДА) [4, 12]. Железodefицитные состояния могут приводить к глубокому нарушению функций важнейших органов и систем [1, 9, 15]. Основной причиной дефицита железа при ЖДА у пожилых мужчин и женщин в менопаузе является хроническая кровопотеря в желудочно-кишечном тракте [1, 3–5, 7, 8]. Необходимо учитывать, что анемия у этой категории больных в значительно большей степени может нарушать качество жизни, чем у лиц молодого возраста, неотягощенных многочисленной сопутствующей патологией. В то же время, наиболее распространенные в старости сердечно-сосудистые заболевания — артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дисциркуляторная энцефалопатия — могут маскировать неспецифические проявления анемического синдрома, приводя, тем самым, к его запоздалой диагностике и лечению [3, 4, 7].

Важным, но неспецифическим признаком железodefицита принято считать снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) [2, 4, 8, 9]. Результаты исследований содержания СФ у лиц

пожилого и старческого возраста неоднозначны. Некоторые авторы сообщают о его повышенном уровне в сравнении с молодыми, другие, напротив, утверждают о прогрессивном снижении показателя с возрастом [2, 13]. Вероятно, разноречивость мнений связана с тем, что ферритин, помимо роли депо железа, одновременно является белком острой фазы, уровень которого возрастает при ряде заболеваний, в том числе при часто встречающихся в геронтологической практике (заболевания печени и желудка, ИБС, онкопатология и др.) [6, 9, 10]. А. Д. Парамонов и соавт. [10] не установили корреляции между показателями сывороточного железа (СЖ) и СФ, однако показали роль последнего как маркера дестабилизации атеросклеротического процесса. С. Г. Ивашкиной и соавт. [6] установлено, что повышенный уровень СФ при обострении язвенной болезни (ЯБ) имеют 62 % пациентов (у большинства из них имело место небольшое увеличение показателя). В дальнейшем, при наступлении ремиссии, уровень последнего снижался в 1,5 раза.

Целью нашей работы стало изучение обмена железа при ЯБ у пожилых и старых пациентов и его влияния на клиническое течение заболевания.

Материалы и методы

Комплексное клинико-функциональное обследование прошли 72 пожилых пациента от 55 до 79 лет (средний возраст $64,3 \pm 0,6$ года) с обострением язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), из них 48 (67 %) мужчин и 24 (33 %) женщины. Диагноз ЯБ основывался на принятых клинико-анамнестических данных и подтверждался эндоскопически. Для оценки тяжести ЯБ использовали классификацию П. Я. Григорьева (1986).

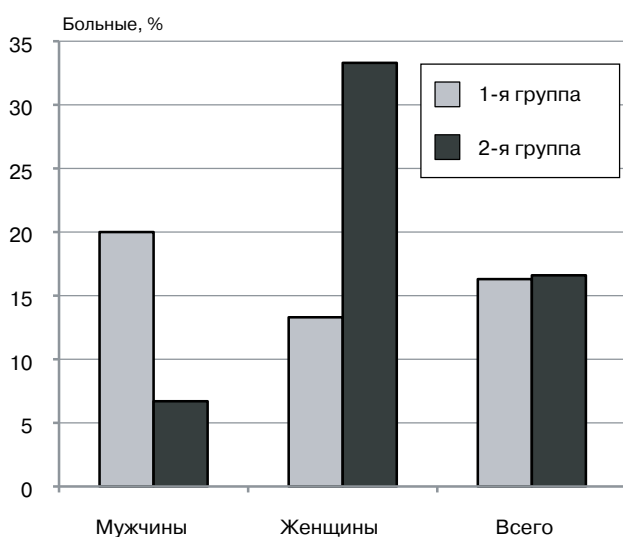
Среди обследованных ЯБЖ имели 23 пациента (32 %), ЯБДПК — 43 (60 %), комбиниро-

ванная локализация язвы установлена у 6 человек (8%). В 67% случаев у больных диагностировали клинически явную сопутствующую кардиоваскулярную патологию.

Все обследованные были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 48 пожилых и старых пациентов с обострением ЯБ, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы: АГ — 18 человек (37,5%), ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения — 6 человек (12,5%), ИБС+АГ — 24 человека (50%). Диагноз ИБС и АГ основывался на принятых рекомендациях (ВНОК, 2008; ESH/ESC, 2007).

Во 2-ю клиническую группу были включены 24 пожилых и старых пациента с обострением ЯБ, не имеющих клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе и в анамнезе. Группы не имели достоверных отличий по возрасту, полу, длительности течения ЯБ. Пациентам обеих групп проводили противоязвенную терапию по российским стандартам с учетом международных рекомендаций «Маастрих-3» [11, 14]. Контрольная группа была сформирована из 10 практически здоровых лиц пожилого и старческого возраста, также не имевших клинических признаков сердечно-сосудистой патологии.

Субъективную оценку симптомов ЯБ и сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания пациенты давали с помощью вербальной ранговой шкалы (в которой 0 — отсутствие симптома, 3 — крайняя его выраженность), после чего рассчитывали суммарный балл, регистрировали время уменьшения/исчезновения патологических явлений.



Частота обнаружения анемии у обследованных больных

Для изучения обмена железа определяли уровень гемоглобина (Hb), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание Hb в эритроцитах (MCH), среднюю концентрацию Hb в эритроцитах ($MCHC$) с помощью гематологического анализатора COBAS Micros OT («Roche», Франция). Содержание СЖ, общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина (КНТ) устанавливали фотометрическим методом на анализаторе Humalyzer-2000 (Германия). Уровень СФ исследовали радиоиммунологическим методом с помощью РИА-наборов фирмы «IMMUNOTECH» (Чехия).

Для обработки данных использовали параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Уайта) статистические методы. Корреляционный анализ проводили путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена (ρ) и критерия согласия Пирсона (χ^2) с оценкой достоверности.

Результаты и обсуждение

Установлено, что для ЯБ, сочетанной с кардиоваскулярной патологией, характерна атипичность болевого синдрома: он реже встречается, реже локализуется в эпигастральной области, имеет меньшую связь с приемом пищи. Интенсивность болевого синдрома в 1-й и 2-й группах составила $2,0 \pm 0,07$ и $2,1 \pm 0,11$ балла, соответственно ($\rho > 0,05$).

В исследовании не выявлено достоверных отличий в группах по частоте выявления диспепсического синдрома, однако у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией он был более выраженный ($7,79 \pm 0,28$ балла в 1-й и $6,0 \pm 0,52$ балла во 2-й группе; $\rho < 0,01$) и более стойкий, чем при изолированном течении ЯБ. К моменту рубцевания язвы не наблюдалось полного купирования болевого синдрома в 12,5% случаев в 1-й группе и в 10,5% во 2-й ($\rho > 0,05$). Диспепсический синдром сохранялся после рубцевания язвы у 42 и 31% больных 1-й и 2-й групп, соответственно ($\rho > 0,05$). 42% больных 1-й группы связывали обострение ЯБ с ухудшением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (появление или усиление болей в сердце, одышки, сердечбиения, перебоев в работе сердца, головокружения). У больных с ЯБ, сочетанной с сердечно-сосудистой патологией, достоверно чаще встречалось осложненное течение ЯБ, особенно это касается частоты кровотечений (у 86 и 60% больных 1-й и 2-й групп, соответ-

Показатели обмена железа в группах

Показатель	Пол	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	Контрольная группа
Гемоглобин, г/л	всего	137,8±3,1	140,3±3,4	>0,05	145,3±3,7
	женщины	133,1±4,2	119,7±4,5*	<0,05	138,8±4,6
	мужчины	140,8±3,6*	151,5±2,5	<0,05	153,2±4,2
<i>MCV</i> , фл		89,2±1,8	92,0±2,0	>0,05	90,7±1,8
<i>MCH</i> , пг	всего	30,3±0,7	31,3±0,9	>0,05	32,3±1,0
	женщины	30,6±0,5	29,0±0,8	>0,05	31,8±1,3
	мужчины	29,9±0,8*	33,2±1,0	<0,05	33,1±1,2
<i>MCHC</i> , г/л		339,9±4,7	340,3±6,2	>0,05	355,8±12,9
СЖ, мкмоль/л	всего	14,7±1,8	14,37±2,2	>0,05	17,5±2,3
	женщины	15,7±2,7	11,3±2,9*	>0,05	16,8±3,1
	мужчины	12,6±2,5*	16,8±3,1	>0,05	17,8±3,0
ОЖСС, мкмоль/л		65,1±2,6	68,3±2,9*	>0,05	59,31±3,0
КНТ, %		22,6±2,3	23,9±3,0	>0,05	21,3±2,7
Ферритин, нг/мл	всего	108,65±12,35	81,77±9,42	>0,05	163,75±10,23
	женщины	43,15±9,46	48,82±11,62	>0,05	92,3±16,64
	мужчины	135,02±20,87	127,68±25,66	>0,05	175,83±30,21

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

ственно, $p < 0,05$). У 16 % больных 1-й и 2-й групп выявлялось снижение гемоглобина крови по отношению к принятой норме (ВОЗ, 1968). Чаще всего анемия встречалась у мужчин 1-й группы и женщин 2-й группы, но различия были не достоверны (рисунки).

Характеристика обмена железа представлена в табл. 1. Данные свидетельствуют о том, что мужчины 1-й группы и женщины 2-й группы имеют достоверно низкие показатели *Hb* и СЖ, чем здоровые лица. Снижение концентрации *Hb* в эритроцитах выявлено только у мужчин 1-й группы, а ОЖСС была достоверно повышенной у женщин 2-й группы. Дефицит железа в виде снижения СЖ в 1-й группе имел место только у лиц, имеющих осложненное течение ЯБ, и выявлялся у 16 (76 %) пациентов из 21. Во 2-й группе снижение СЖ ниже нормы было выявлено лишь у 2 (40 %) лиц из 5, имеющих осложнения ЯБ, у остальных дефицит железа имел, вероятно, иное происхождение.

Обращает на себя внимание тот факт, что показатели СФ в обеих группах отличались тенденцией к снижению по сравнению с контрольной, но не коррелировали со значением СЖ. Связь дефицита железа с клиническими характеристиками ЯБ у пациентов 1-й группы отражена в табл. 2.

Выявлена достоверная отрицательная связь между уровнем СЖ и распространенностью яз-

венного дефекта, временем купирования болевого и диспепсического синдромов. При низких показателях СЖ более выражены сопутствующие кардиоваскулярные симптомы.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ)
и его статистическая значимость у больных ЯБ,
сочетанной с кардиоваскулярной патологией

Клинические показатели	ρ	<i>p</i>
Площадь язв, мм ²	-0,3	<0,05
Скорость рубцевания язв, мм ² /сут	+0,24	>0,05
Сроки рубцевания, дни	-0,16	>0,05
Выраженность болевого синдрома, баллы	-0,12	>0,05
Выраженность диспепсического синдрома, баллы	-0,15	>0,05
Время купирования болевого синдрома, дни	-0,78	<0,01
Время купирования диспепсического синдрома, дни	-0,36	<0,05
Одышка, баллы	-0,68	<0,01
Боли в сердце, баллы	-0,56	<0,01
Головокружение, баллы	-0,42	<0,05

Заключение

Анемический синдром является частым спутником ЯБ у пожилых и старых. Он чаще встречается и более выражен у женщин с изолированным течением ЯБ и у мужчин с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Дефицит железа отрицательно влияет на динамику абдоминального болевого и диспепсического синдромов, значительно усугубляет клиническое проявление сердечно-сосудистой патологии у этой категории больных.

Уровень СФ, определенный во время обострения ЯБ, неадекватно отражает дефицит тканевого железа, вероятно, вследствие влияния на этот показатель активности воспалительного компонента. Для уточнения состояния негемовых депо железа необходим динамический контроль за уровнем СФ вне обострения ЯБ и патологии сердечно-сосудистой системы.

Изучение обмена железа при обострении ЯБ и его динамики в ходе лечения следует считать необходимым на современном этапе оказания медицинской помощи геронтологическим больным.

Литература

1. Бокарев И. Н., Кабаева Е. В., Пасхина О. Е. Лечение и профилактика железодефицитной анемии в амбулаторной практике // Тер. арх. 1998. № 4. С. 70–74.
2. Бурчинский С. Г. Анемии в пожилом и старческом возрасте // Клин. мед. 1982. № 2. С. 19–21.
3. Воробьев П. Анемии в геронтологической практике // Врач. 2001. № 12. С. 22–24.
4. Гороховская Г. Н., Петина М. М. Пожилой больной с железодефицитной анемией в клинической практике // Тер. арх. 2008. № 12. С. 66–68.
5. Григорьев П., Яковенко Э. Железодефицитная анемия у гастроэнтерологических больных // Врач. 1995. № 12. С. 4–5.
6. Ивашкина С. Г., Деречинская Е. Л., Немов В. В. Оценка уровня ферритина при гастроэнтерологических заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. 1995. № 2. С. 8–11.
7. Лазебник Л. Б., Ефимова Н. В., Ли И. А. и др. Железодефицитные анемии у людей пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. 2001. № 12. С. 19–28.
8. Лечение железодефицитной анемии. Рекомендации Британского общества гастроэнтерологов, 2000 г. // Клин. фармакол. и тер. 2001. № 10 (1). С. 40–44.
9. Митерев Ю. Г., Назаретян М. К., Андреева А. П., Замчий А. А. Ферритин: структура, функция и клинические аспекты // Гематол. и трансфузиол. 1983. № 6. С. 38–44.
10. Парамонов А. Д., Моисеев С. В., Фомин В. В. и др. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца // Клин. мед. 2005. № 2. С. 25–29.
11. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения. М., 1998.
12. Шахова Т. В. Анемии и анемические синдромы в гериатрической практике // Клин. геронтол. 2004. № 9. С. 23.
13. Шелепова Т. Н., Полунина О. С., Михайлова И. А. и др. Сывороточный ферритин при внебольничной пневмонии у пожилых // Клин. геронтол. 2004. № 9. С. 23.
14. Шептулин А. А., Киприанис В. А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрих-3» (по материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2006. № 2. С. 88–91.
15. Юрина Т. М., Куприянова Т. А., Лямина О. И. и др. Макро- и микроэлементы крови у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хронической ишемической болезнью сердца // Клин. мед. 2005. № 1. С. 20–24.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 115–118

L. T. Pimenov, T. A. Biryukova

IRON METABOLISM IN ELDERLY PATIENTS WITH ULCER DISEASE

Izhevsk State Medical Academy, 281 ul. Kommunarov, Izhevsk 426034, Udmurtia, Russia; e-mail: tbdoc@mail.ru

We examined 72 elderly patients with ulcer disease at the age from 55 till 79 years. We studied an iron metabolism (haemoglobin, serum iron, serum ferritin) and its correlation with a clinical current of ulcer disease. It is established that the anemic syndrome is the frequent companion of ulcer disease in elderly and old patients. Deficiency of iron negatively influences on dynamic abdominal painful and dyspepsia syndromes, considerably aggravates clinical display of a cardiovascular pathology.

Key words: ulcer disease, elderly, anemia, iron metabolism, ferritin

А. В. Куренков, С. Б. Петров

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗНЫХ ТИПОВ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ И ИХ СВЯЗЬ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 198000 Санкт-Петербург, пр. Загородный, 47;
e-mail: alkurenkov@hotmail.com

Приведены данные о распространенности разных типов недержания мочи и их связи с сопутствующими заболеваниями на основании ответов на вопросы, полученных у 398 пациентов старше 65 лет. Проанализированы взаимоотношения отдельных заболеваний у пациентов с ургентным и стрессовым недержанием мочи. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин чаще встречались в возрасте старше 70 лет, у женщин такой тенденции не прослеживалось. Среди пациентов старше 70 лет вероятность ургентности и ургентного недержания мочи значительно увеличивается вне зависимости от пола. У женщин пожилого возраста прослеживается связь между ургентным и смешанным недержанием мочи и наличием сопутствующих заболеваний. Стрессовое недержание мочи у женщин не было связано ни с одним из показателей общего здоровья и социальной активности.

Ключевые слова: *пожилой возраст, симптомы нижних мочевых путей, ургентность, недержание мочи*

Несмотря на серьезные последствия, которые оказывают на качество жизни нарушения мочеиспускания и недержание мочи у пожилых людей, эта проблема остается наиболее игнорируемой темой в нашей системе здравоохранения и социального развития. Одни пожилые люди не считают для себя возможным обсуждать эту проблему, другие же полагают это нормальным проявлением старения [1, 3, 9]. Некоторые специалисты, работающие в системе здравоохранения и социальной сфере, нередко имеют негативное отношение или недостаточные знания в этой области и о методах лечения недержания мочи у пожилых пациентов [7, 9]. Поэтому, даже в случае установления этого диагноза, пациенты, зачастую, не получают никакого лечения. Проблемы, относящиеся к нижним мочевым путям у пожилых, отличаются от проблем у молодых пациентов. На развитие симптомов нижних мочевых путей могут оказывать влияние их возрастные изменения и сопутствующие заболевания.

Прошло уже 10 лет с того времени, когда появились три большие обзорные статьи, касающиеся исследования распространенности недержания

мочи [2, 5, 10]. В них речь шла о пожилых пациентах (60 лет и старше). Встречается довольно много исследований, посвященных изучению распространенности недержания мочи у женщин, в то время как имеется ограниченное число исследований недержания мочи у мужчин или сравнительных исследований у обоих полов с использованием одной методологии. В целом, частота расстройств мочеиспускания действительно увеличивается у обоих полов с возрастом, но наиболее отчетливо они видны у пожилых пациентов. В исследованиях, включающих различные возрастные группы, отмечено, что более высокая распространенность недержания мочи у женщин связана с тем, что, в целом, продолжительность их жизни больше и, следовательно, частота нарушений мочеиспускания выше. Иначе говоря, чем дольше живет человек, тем чаще у него встречаются разные нарушения функции нижних мочевых путей. Например, S. Maggi и соавт. (2001) обнаружили, что среди мужчин и женщин 65–79 лет распространенность недержания мочи была 9,8 и 19,6 %, соответственно, а у пациентов старше 80 лет — 22,9 и 29,3 %, соответственно [6]. Похоже, что возрастные изменения и сопутствующие заболевания одинаково влияют на функцию нижних мочевых путей у мужчин и женщин по достижении определенного возраста.

В некоторых исследованиях отмечается, что по мере увеличения возраста снижается в пропорциональном отношении частота стрессового недержания мочи в сравнении с ургентным (неотложным) и смешанным недержанием мочи [10]. Роды и гормональные изменения являются факторами риска, особенно стрессового недержания мочи, по мере старения женщины [10, 11]. Авторы полагают, что менопауза — один из ведущих факторов риска недержания мочи при напряжении и, следовательно, имеется тенденция к увеличению распространенности именно этого типа в пределах периода перименопаузы. В дальнейшем, по мере увеличения воз-

раста, становится невозможным как-то отдельно определить влияние менопаузы и возрастных изменений на функцию нижних мочевых путей.

Четкое определение существующих факторов риска недержания мочи действительно может влиять на эффективность профилактики и лечения этого заболевания. Более того, это значительно улучшает понимание хода естественного течения недержания мочи как заболевания. Это особенно важно у пожилых пациентов, где присутствует многофакторная этиология нарушений мочеиспускания.

Материалы и методы

В основу данного исследования положены материалы обследования и лечения 398 пожилых пациентов — 171 мужчины и 227 женщин от 65 до 93 лет (средний возраст $72,3 \pm 4,5$ года).

Для определения общего состояния здоровья, функциональных возможностей, условий и образа жизни, необходимости использовать постороннюю помощь нами был использован специальный опросник, который пациенты заполняли во время первого визита. При этом учитывались когнитивные функции, определяющие возможность более или менее точных ответов на вопросы. Если пациент не мог ответить на вопросы, то просили помочь родственников, а вопросы субъективной оценки и ощущений исключались.

Для оценки urgencyности всем пациентам было предложено ответить на вопрос: «Отмечали ли Вы когда-либо страх перед тем, что не сможете достичь туалета вовремя?» — Да или нет». При положительном ответе следующим вопросом, выявляющим urgencyное недержание мочи, был: «Отмечали ли Вы когда-нибудь потерю мочи, связанную с позывами в дневное или ночное время?» — Никогда, редко, часто».

Учитывая деликатность обсуждаемой проблемы, в своей практике в более открытой беседе мы говорили нашим пациентам: «Вы знаете, что нарушения мочеиспускания и недержание мочи достаточно обычны в пожилом возрасте. Мы хотели бы обсудить с Вами некоторые вопросы». Неотложное недержание вполне определенно выявляется следующим вопросом: «Внезапно возникший позыв когда-либо приводил к потере мочи прежде, чем Вы успели достичь туалета?» — Никогда, редко, часто».

Для оценки стрессового недержания мочи задавали следующий вопрос: «Отмечали ли Вы когда-нибудь потерю мочи, связанную с физи-

ческой активностью, при кашле, смехе, быстрой ходьбе?» — Никогда, иногда, часто».

Для оценки возможных нарушений в фазу опорожнения пациентов просили ответить на следующий вопрос: «Заметили ли Вы ослабление напора или прерывистость струи мочи?» Предлагалось 4 варианта ответа: 1) нет ни ослабления, ни прерывистости струи мочи; 2) только ослабление; 3) только прерывистость; 4) и ослабление, и прерывистость.

Для выявления недержания мочи частоту эпизодов потери мочи в расчет не принимали — имел значение только факт наличия или отсутствия недержания мочи. Всего 15 пациентов (1 мужчина и 14 женщин) ответили, что имеют только прерывистое мочеиспускание, поэтому ответы 3) и 4) были объединены в одну категорию как возможно более тяжелую форму симптомов нарушения в фазу опорожнения.

Чтобы выявить сопутствующую патологию, пациентов спрашивали о хронических заболеваниях, воздействующих на повседневную активность и ранее диагностированных врачами. Заболевания кодировались как сердечно-сосудистые, нервные, эндокринные, желудочно-кишечные, инфекционные, респираторные, гематологические, мышечные, ментальные и онкологические. В соответствии с сопутствующей патологией пациенты были распределены на 5 групп: 1-я — отсутствие сопутствующей патологии; 2-я — три и менее заболеваний из перечисленных выше; 3-я — сочетание сердечно-сосудистой, неврологической и эндокринной патологий; 4-я — более трех заболеваний разных категорий; 5-я — наличие онкологического заболевания.

Нарушения повседневной дневной активности оценивали с помощью анкеты из 13 вопросов. Вопросы касались физической и мануальной активности в дневное время (самостоятельное одевание и раздевание, подъем с постели, самостоятельное приготовление пищи, а также использование ванной комнаты и туалета, прогулки и походы за покупками, подъем по лестнице, выполнение тяжелой работы). Варианты ответов были следующие: 1) да, без каких-либо затруднений; 2) да, могу, но с затруднением; 3) да, могу, но прибегаю к помощи. Ответы 2) и 3) классифицировали как нарушения дневной активности.

Для определения степени депрессии использовали короткую версию Гериатрической шкалы депрессии GDS-5 [4]. Вопросы были следующие: 1) «Удовлетворены ли Вы своей жизнью?»; 2) «Часто ли Вы испытываете усталость?»; 3) «Часто ли Вы ощущаете беспомощность?»;

4) «Вы останетесь дома или отправитесь куда-нибудь (к детям и внукам, знакомым, в театр и т. п.)?»; 5) «Ощущаете ли Вы современность как что-то нереальное и незначимое?». Депрессивное состояние определялось при двух и более положительных ответах. В дополнение к GDS-5 выясняли наличие следующих симптомов: трудности засыпания, снижение жизненной энергии и недостаточное желание что-либо делать, ощущение общей слабости, нервозность, агрессия.

Пациентов спрашивали, сколько медицинских препаратов они регулярно принимали в течение последних 3 мес. Полифармацию определяли как прием четырех и более препаратов. Уточняли также прием снотворных средств.

Далее у пациентов выясняли количество эпизодов инфекции мочевых путей и прием антибактериальных препаратов в течение последних 2 лет.

Социальную активность оценивали при помощи следующих вопросов: «Как часто в течение последнего года они: 1) участвовали в семейных мероприятиях; 2) посещали театр, концерты, выставки, кинотеатр; 3) посещали библиотеку и спортивные мероприятия; 4) посещали религиозные учреждения, 5) путешествовали в пределах страны и за границу; 6) участвовали в общественных или иных организациях. Низкую социальную активность определяли при наличии не более двух перечисленных событий.

Оценивали курение в настоящий момент, в прошлом и отсутствие этой привычки когда-либо. Курение в прошлом определялось как регулярное курение почти каждый день в течение года и отсутствие этой привычки в настоящее время. Употребление алкоголя оценивали с точки зрения частоты и сорта напитков (пиво, вино, крепкий алкоголь), употребление кофе — по количеству выпитых чашек в день (1–2 чашки, 3–5 и более чашек кофе в день).

Результаты и обсуждение

На основании анализа ответов на вопросы, касающихся нарушения мочеиспускания, были составлены суммарные данные о распространенности urgency, симптомов патологий нижних мочевых путей и разных типов недержания мочи в различных группах по полу и возрасту (табл. 1).

Как следует из приведенной таблицы, частота urgency недержания мочи среди пациентов старше 70 лет у обоих полов была выше, чем только urgency. Частота urgency недержания мочи была статистически значимо выше у женщин в сравнении с мужчинами ($p=0,038$).

Симптомы патологий нижних мочевых путей (ослабление и прерывистость струи мочи) отмечали 72% мужчин и 48% женщин ($p<0,001$). У мужчин они чаще встречались в возрасте 70 лет и старше, у женщин такой тенденции не прослеживалось.

Таблица 1

Распространенность urgency, симптомов патологий нижних мочевых путей и разных типов недержания мочи в различных группах по полу и возрасту

Признак	Мужчины 65–69 лет, %	Мужчины 70 лет и старше, %	Женщины 65–69 лет, %	Женщины 70 лет и старше, %	Общая распространенность, %	
					мужчины	женщины
Urgentные симптомы						
нет	68	60	61	44	66	55
без недержания мочи	11	6	8	10	10	9
urgency и urgency недержание мочи	21	20	31	46	17	36
Симптомы патологий нижних мочевых путей						
нет	33	9	54	48	28	52
ослабление потока мочи	40	38	22	33	39	25
ослабление и прерывистость струи мочи	27	53	24	19	33	23
Недержание мочи						
нет	77	63	45	35	75	41
стрессовое	2	3	24	20	2	23
смешанная форма (стрессовое + urgency)	4	14	26	37	6	30

Вместе с тем, 39 % мужчин и 55 % женщин сообщили о сочетании симптомов патологий нижних мочевых путей в фазу опорожнения с urgenностью с наличием или без ургентного недержания мочи. Однако только у 14 % мужчин и у 32 % женщин без симптомов патологий нижних мочевых путей наблюдалась urgenность. Различия между обоими полами были статистически значимыми ($p=0,005$).

Частота стрессового и смешанного типов недержания мочи у мужчин и женщин в возрасте 70 лет и старше составила 2; 6 и 23; 30 %, соответственно. Средний возраст как у мужчин, так и у женщин со смешанным типом недержания мочи был статистически значимо выше, чем у пациентов без недержания мочи ($p<0,05$).

Таким образом, среди пациентов старше 70 лет, имеющих какие-либо симптомы патологий нижних мочевых путей, вероятность urgenности и urgen-

ного недержания мочи значительно увеличивается вне зависимости от пола. При отдельном анализе различных полов выявлено, что увеличение возраста повышает риск urgenных симптомов у женщин. При комбинированном анализе отмечено, что пол строго, а возраст незначительно связан с увеличением риска появления urgenных симптомов.

Было проанализировано 170 анкет (мужчины) и 221 (женщины), относящихся к показателям общего здоровья (сопутствующие заболевания, снижение дневной активности, низкая социальная активность, депрессивный статус, полифармация, инфекции нижних мочевых путей). Суммарные данные представлены в табл. 2, 3.

Как следует из приведенных выше таблиц, все показатели, за исключением использования снотворных средств, чаще встречались у женщин с urgenным и смешанным недержанием мочи в

Таблица 2

Общее состояние здоровья и показатели социальной активности (%) у мужчин, связанные с разными типами недержания мочи

Показатель	Тип недержания мочи			
	не имеют, n=124	ургентное, n=32	смешанное, n=10	стрессовое, n=4
Сопутствующая патология (3 и более заболеваний)	48	54	64	100
Снижение повседневной активности	17	36	40	67
Снижение социальной активности	38	46	60	67
Депрессия	17	39	25	50
Полифармация (прием более трех препаратов)	33	50	29	67
Использование снотворных средств	30	29	20	33
Недержание кала	1	4	0	33
Инфекции мочевых путей (один леченный эпизод за последние 2 года)	7	7	11	0

Таблица 3

Общее состояние здоровья и показатели социальной активности (%) у женщин, связанные с разными типами недержания мочи

Показатель	Тип недержания мочи			
	не имеют, n=90	ургентное, n=13	смешанное, n=70	стрессовое, n=48
Сопутствующая патология (3 и более заболеваний)	51	69	68	48
Снижение повседневной активности	21	46	52	16
Снижение социальной активности	40	72	56	28
Депрессия	16	38	32	27
Полифармация (прием более трех препаратов)	48	60	60	36
Использование снотворных средств	41	23	38	43
Недержание кала	2	15	15	2
Инфекции мочевых путей (один леченный эпизод за последние 2 года)	26	39	40	24

сравнении с пациентками, удерживающими мочу, и пациентками с истинной стрессовой формой недержания. Сходная тенденция прослеживается и у мужчин с ургентным и смешанным недержанием мочи в сравнении с теми, кто удерживает мочу. Анализ полученных данных, привязанных к возрасту, показал, что у женщин прослеживается связь между ургентным и смешанным недержанием мочи и наличием сопутствующих заболеваний, депрессией, снижением повседневной активности, недержанием кала, тогда как у мужчин — между ургентным и смешанным недержанием мочи и снижением повседневной активности и депрессией. Стрессовое недержание мочи у женщин не было связано ни с одним из показателей общего здоровья и социальной активности.

Исходя из предположения, что некоторые заболевания могут быть связаны с тем или иным типом недержания мочи и нарушениями мочеиспускания, нами была проанализирована взаимосвязь отдельных заболеваний у пациентов с ургентным и стрессовым недержанием мочи (табл. 4).

Анализируя данные таблицы, можно отметить устойчивую связь между ургентным недержанием мочи и нарушением функции кишечника (запоры, неотложная дефекация), нарушением слуха и зрения, снижением памяти, остеопорозом, сердечно-сосудистыми патологиями (отеки нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), диабетом, лекарственной аллергией. При мультивариантном анализе выяснилось, что только неотложная дефекация, остеопороз, отеки нижних конечностей имели устойчивую связь с ургентным недержанием мочи. Диабет был независимым фактором, предрасполагающим к ургентному недержанию мочи. Нарушения памяти, зрения, ревматоидный артрит, запоры, скорее, сопутствовали, а не предшествовали появлению ургентности. Роды, как оказалось, не были связаны с гиперактивностью мочевого пузыря.

Что касается стрессового недержания мочи, то при анализе отмечена линейная зависимость этого типа недержания от наличия иммунных нарушений (пищевая аллергия), сердечно-сосудистых заболеваний (одышка, отеки нижних конечностей, гипертония). При мультивариантном анализе все сопутствующие заболевания сопровождали, а не предшествовали стрессовому недержанию мочи. Была отмечена также независимая связь между родами и частотой встречаемости стрессового недержания мочи. Вероятно, это является отражением отдаленных последствий родов в исследуемой возрастной группе.

Связь факторов специфической заболеваемости со стрессовым и ургентным недержанием мочи (в процентах и обратной пропорции)

Заболевание	Частота, %	Обратная пропорция	
		стрессовое недержание мочи	ургентное недержание мочи
Нарушения памяти	39,6	1,2	1,5
Паркинсонизм	0,4	–	2,9
Нарушения зрения	20,2	1,5	1,5
Нарушения слуха	29,0	1,4	1,3
Остеопороз	6,7	0,9	1,9
Переломы	15,0	1,1	1,4
Ревматоидный артрит	15,6	1,1	1,3
Диабет	5,4	1,6	2,0
Острое нарушение мозгового кровообращения	3,6	1,9	1,7
Перенесенный инфаркт миокарда	7,5	1,2	1,6
Гипертоническая болезнь	27,9	1,5	1,2
Отеки нижних конечностей	39,2	1,5	1,7
Одышка	32,3	1,6	1,9
Астма	10,6	1,2	1,0
Дерматит/экзема	12,0	0,8	1,4
Пищевая аллергия	9,0	1,6	1,4
Лекарственная аллергия	17,4	1,1	1,6
Функция кишечника			
неотложная дефекация	8,2	1,4	2,6
запоры	14,8	1,3	1,7
Роды			
0	12,8	1,0	1,0
1	14,3	1,3	1,0
2	38,5	1,5	0,9
3 и более	34,5	1,7	1,1

Среди опрошенных нами пациентов было выявлено, что курение увеличивало риск ургентности. Обратная пропорция между ургентностью у продолжающих курить была 2,76, у куривших в прошлом — 1,63 в сравнении с теми, кто никогда

ранее не курил. Анализ данных также показал, что возраст (обратная пропорция 1,08) и женский пол (обратная пропорция 1,76) увеличивают риск ургентности.

Употребление кофе и алкоголя не оказывало существенного влияния на частоту ургентности при анализе пола и возраста. Увеличение возраста существенно повышало частоту ургентности в каждом анализируемом параметре.

Выводы

Частота нарушений мочеиспускания и недержания мочи увеличивается с возрастом [8]. Более того, в связи со старением населения в недалеком будущем клиницисты, вероятно, встретятся с «эпидемией» симптомов патологий нижних мочевых путей и недержания мочи у пожилых людей. Возрастные изменения функции нижних мочевых путей носят поступательный характер, а сопутствующие заболевания вносят свой негативный вклад в механизм развития этих симптомов. Влияние старения на функцию нижних мочевых путей сложно охарактеризовать точно. Этому препятствует разнородность пожилых пациентов, отсутствие возможности проведения долгосрочных исследований в связи со смертностью, наличием сопутствующей патологии и медикаментозной терапии этих заболеваний.

Таким образом, симптомы патологий нижних мочевых путей у мужчин чаще встречались в возрасте старше 70 лет, у женщин такой тенденции не прослеживалось. Среди пациентов старше 70 лет вероятность ургентности и ургентного недержания мочи значительно увеличивается вне зависимости от пола. У женщин пожилого возраста прослеживается связь между ургентным и смешанным недержанием мочи и наличием сопутствующих забо-

леваний. Стрессовое недержание мочи у женщин не было связано ни с одним из показателей общего здоровья и социальной активности.

Литература

1. Branch L. G., Walker L. A., Wetle T. T. et al. Urinary incontinence knowledge among community-dwelling people 65 years of age and older // J. Amer. Geriat. Soc. 1994. Vol. 42. P. 1257–1262.
2. Cheater F. M., Castleden C. M. Epidemiology and classification of urinary incontinence // Bull. Clin. Obstet. Gynec. 2000. Vol. 14. P. 183–205.
3. Dugan E., Roberts C. P., Cohen S. J. et al. Why older community-dwelling adults do not discuss urinary incontinence with their primary care physicians // J. Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. P. 461–465.
4. Hoyl M.T., Alessi C.A., Harker J.O. et al. Development and testing of a five item version of the Geriatric Depression Scale // J. Amer. Geriat. Soc. 1999. Vol. 47. P. 873–878.
5. Hunskar S., Arnold E. P., Burgio K. et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence // Int. Urogynec. J. 2000. Vol. 11. P. 301–319.
6. Maggi S., Minicuci N., Langlois J. et al. Prevalence rate of urinary incontinence in community-dwelling elderly individuals: the Veneto Study // J. Geront. Med. Sci. 2001. Vol. 56A. P. 14–18.
7. McDowell B. J., Silverman M., Martin D. et al. Identification and intervention for urinary incontinence by community physicians and geriatric assessment teams // J. Amer. Geriat. Soc. 1994. Vol. 42. P. 501–505.
8. Milsom T., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study // BJU Int. 2001. Vol. 87. P. 760–766.
9. Mitteness L. S. Knowledge and beliefs about urinary incontinence in adulthood and old age // J. Amer. Geriat. Soc. 1990. Vol. 38. P. 374–378.
10. Thom D. Variations in estimates of urinary incontinence prevalence in community: effects of differences in definitions, population characteristics and study type // J. Amer. Geriat. Soc. 1998. Vol. 46. P. 473–480.
11. Thom D. H., Brown J. S. Reproductive and hormonal risk factors for urinary incontinence in later life: review of the clinical and epidemiologic literature // J. Amer. Geriat. Soc. 1998. Vol. 46. P. 1411–1417.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 119–124

A. V. Kurenkov, S. B. Petrov

PREVALENCE OF DIFFERENT TYPES OF URINARY INCONTINENCE AND CONCOMITANT DISEASES IN ELDERLY PATIENTS

S. M. Kirov Military Medical Academy, 47 Zagorodny pr., St. Petersburg 198000;
e-mail: alkurenkov@hotmail.com

This article presents the data on the prevalence of different types of urinary incontinence and concomitant diseases on the basis of answers to questions obtained from 398 patients over 65 years. We have analyzed the relationship among certain diseases in patients with urgent and stress incontinence. Lower urinary tract symptoms were more common in men over the age of 70 years; no such a tendency in women was observed. Among the patients older than 70 years, the probability of urgency and urgent incontinence increases significantly, regardless of gender. In older women the urgent and mixed urinary incontinence associates with the concomitant diseases. Stress urinary incontinence in women was not associated with any of the indicators of general health and social activity.

Key words: older age, lower urinary tract symptoms, urgency, incontinence

В. М. Кирилина, А. И. Горанский

ВЛИЯНИЕ СТАЖА РАБОТЫ НА АДАПТАЦИЮ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У МУЖЧИН-УЧИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Карельская государственная педагогическая академия, 185035 Петрозаводск, ул. Пушкинская, 17;
e-mail: kirilina@kspu.karelia.ru

Результаты социально-гигиенических исследований, связанных с занятостью лиц среднего и пожилого возраста в разных профессиях, неодинаковы и определяются, в основном, условиями производственной среды, тяжестью и напряженностью рабочих процессов. Изучение особенностей системы кровообращения у человека в процессе трудовой деятельности является важной проблемой физиологии. Установлено, что наибольшие изменения функциональных показателей кровообращения наблюдаются у испытуемых в молодом и пожилом возрасте. Показано также, что это зависит от типа адаптации, возрастных особенностей, стажа работы, которые влияют на уменьшение скорости нервных процессов, лабильности регуляции системы кровообращения, на снижение уровня физического здоровья, на ускорение возрастных сдвигов. Эти изменения рассматриваются как результат усиленного расходования физиологических резервов организма в разных условиях существования [1, 2, 9].

Ключевые слова: адаптация, пожилой и старческий возраст, кровообращение, работоспособность, физическая нагрузка, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, систолический объем, минутный объем крови, общее периферическое сопротивление

Известно, что при старении в организме происходят сложные морфофункциональные изменения, которые являются суммарным итогом развития, угасания и возникновения новых приспособительных механизмов [6, 12, 14, 18].

Практическое значение при анализе старения организма имеет вопрос о выборе «эталона». Данные литературы свидетельствуют о том, что в качестве «эталона» «молодого объекта» нередко рассматривается возраст 30–40 лет [3, 12, 16]. При этом, далеко не всегда учитывается тот факт, что у человека к 30–40 годам накапливается довольно много изменений, однотипных с наблюдающимися у людей в пожилом и старческом возрасте, хотя и менее выраженных. Однако люди в этом возрасте нередко исследуются в качестве «группы сравнения» при изучении возрастных изменений, процессов старения, старости.

Функциональные возможности системы кровообращения с возрастом понижаются [8, 11, 18]. Все это лимитирует мобилизацию энергетических процессов и способствует развитию сердечной недостаточности, особенно при повышении нагрузок на сердце. Особое значение при старении приобретает сложный процесс адаптации различных отделов сердечно-сосудистой системы к профессиональным, климатогеографическим (температура, фотопериод, радиация, влажность и др.) факторам, а также социально-культурным и бытовым условиям [4, 9, 17]. Приспособление организма человека к выполнению определенных видов трудовой деятельности и составляет содержание его социальной адаптации [19]. Эта адаптация возможна только при условии социальной компенсации биологических функций организма человека на всех этапах жизни, обеспечивающих его социальное существование. При недостаточной компенсации индивидов с низким уровнем нормы адаптации возможен ее срыв, нарушения биологических структур организма и его социальных связей, которые проявляются в физической и физиологической патологии (профессиональные болезни). Кроме того, способность к труду определяется наличием профессиональных знаний, соответствующих умений и навыков, совокупностью физических и психических сил и качеств человека [19].

В. А. Бузунов (1991), исследуя функциональное состояние, кровообращение в покое и при дозированной физической нагрузке у лиц разных профессий, отметил, что характер физиологических изменений коррелирует с возрастом, стажем работы и характером труда [4]. Физиология труда подразделяет трудовую деятельность на профессиональные группы, где условия труда определяются по степени тяжести, нервного, эмоционального напряжения и физического воздействия [10].

Профессия преподавателя, учителя — одна из самых ответственных. Она имеет большое социальное значение, так как связана с воспитанием подрастающего поколения, необходимостью обеспечения требуемого уровня умственного, физического развития и образования. Напряженность труда учителя, как и лиц многих других видов умственного труда, возросла в силу увеличения информационной нагрузки, усложнения учебных программ, повышения ответственности за физическое и психическое здоровье школьников [7]. Анализ последующих исследований показал, что эмоциональное напряжение — один из факторов риска ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и многих других заболеваний [17, 18]. Еще в 1942 г. F. G. Redley высказал предположение, что лица умственного труда подвержены этим болезням чаще, чем лица физического труда [4, 18]. На основании изложенного можно предположить, что высокое нервно-эмоциональное напряжение в труде является одним из потенциальных факторов, усугубляющих раннее снижение приспособительных возможностей организма работающих, и особенно в рамках старения организма.

Профессия учителя сопряжена также с малоподвижным образом жизни (особенно у учителей-предметников, в отличие от учителей физической культуры) и неравномерным распределением учебной нагрузки. Эти факторы отягощаются сложными взаимоотношениями между учителем и учеником, которые определяют высокий уровень нервно-эмоционального напряжения. В. П. Казначеев показал, что характер профессиональной деятельности обуславливает более раннее снижение адаптивных возможностей организма, особенно если гиподинамия сочетается с нервно-эмоциональным напряжением [12].

Проведенные в разные периоды года психофизиологические исследования дают основание предполагать кумуляцию неблагоприятных функциональных сдвигов центральной нервной системы и системы кровообращения у пожилых и старых учителей.

Цель данной работы — исследование некоторых функциональных показателей кровообращения у учителей разных специальностей, стажа работы и специфики труда. Для этого были поставлены задачи: определить у мужчин-учителей физкультуры и других специальностей некоторые показатели кровообращения: а) в состоянии физиологического покоя; б) под влиянием дозированной физической нагрузки, а также изучить влияние возраста

и специфики трудовой деятельности на эти показатели.

Материалы и методы

Значимость функционального исследования системы кровообращения с применением дозированных нагрузок определяется тем, что возможности организма раскрываются наиболее полно не в состоянии покоя, а при мышечной деятельности, то есть в условиях повышенных требований к организму.

В исследовании участвовали 196 мужчин-учителей общеобразовательных школ Петрозаводска. Под динамическим наблюдением находились 6 групп, в среднем от 15 до 25 человек в каждой. Мужчин распределили по группам в зависимости от стажа работы: 1-я — стаж работы от 0 до 10 лет (возраст 30–40 лет), 2-я — от 10 до 20 лет (возраст 40–50), 3-я — более 20 лет (возраст более 50 лет) и профессиональной направленности (учителя физкультуры и других специальностей). Исследования проводили дважды: в начале учебного года — осенью и в конце учебного года — весной.

Исследовали в утренние часы, до начала учебных занятий. Показатели результатов вносили в исследовательскую карточку испытуемого. Все испытуемые не имели патологии системы кровообращения. В качестве функциональной пробы использовали трехминутный степ-тест [3]. Перед выполнением нагрузки у испытуемого традиционными методами определяли рост, массу тела, пульс, артериальное давление [5], данные заносили в личную карточку [3, 5]. После дозированной физической нагрузки повторно регистрировали и рассчитывали те же показатели, что и в состоянии покоя. Также в исследовании использовали методы математической статистики. На основании полученных исходных данных о частоте сердечных сокращений (ЧСС), систолическом артериальном давлении (САД), диастолическом артериальном давлении (ДАД) рассчитывали следующие показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы: систолический объем крови (СО), минутный объем крови (МОК), общее периферическое сопротивление (ОПС) по формулам [3, 5].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования ЧСС, САД и ДАД у мужчин-учителей представлены в *табл. 1*. Как

видно из данных таблицы, в состоянии покоя ЧСС у мужчин-учителей физкультуры колебалась от $72 \pm 3,4$ до $78 \pm 3,5$ уд/мин, что укладывается в физиологические нормы [3, 13]. У мужчин-учителей других специальностей этот показатель в покое претерпевал более значительные колебания — от $62 \pm 2,4$ до $81 \pm 2,8$ уд/мин. Кроме того, этот показатель имел разнонаправленные изменения в зависимости от стажа работы и времени года. В 1-й группе ЧСС в конце учебного года была ниже, чем в начале, а в двух других группах, напротив, отмечалось увеличение ЧСС весной по сравнению с осенью; при этом, во 2-й группе эти изменения носили достоверный характер.

После физической нагрузки ЧСС возрастала. Уровень реакции этого показателя на нагрузку зависел от категории работающих. У учителей физкультуры ЧСС после дозированной физической нагрузки максимально увеличивалась до $159 \pm 6,3$ уд/мин и не претерпевала значительных и достоверных изменений в зависимости от стажа работы. У учителей других специальностей максимальное увеличение ЧСС было более значительным — $184 \pm 6,3$ уд/мин. Этот показатель изменялся и в течение учебного года. У учителей физкультуры в 1-й и 2-й группах время учебного года не оказывало существенного влияния на увеличение ЧСС после нагрузки. В 3-й группе отмечалась более значительная тахикардия в ответ на физическую нагрузку и в конце учебного года она составляла $141 \pm 11,7 \dots 158 \pm 5,8$ уд/мин. У мужчин-предметников в 1-й группе не отмечалось выраженных изменений в течение учебного года. В двух других группах имело место большее и статистически достоверное увеличение ЧСС в конце учебного года по сравнению с началом года.

САД в покое у мужчин-учителей физкультуры и других специальностей в 1-й группе колебалась от $131 \pm 3,9$ до $142 \pm 5,7$ мм рт. ст., что выше физиологических норм. В других группах этот показатель соответствовал физиологическим нормам [3, 13].

После физической нагрузки САД возросло у мужчин-учителей всех категорий. Степень изменений этого показателя зависела от стажа работы и категории работающих. В ответ на физическую нагрузку у учителей физкультуры САД в 1-й группе увеличивалось до $195 \pm 8,5$ мм рт. ст., а у учителей других специальностей — до $220 \pm 9,3$ мм рт. ст.

В 3-й группе, напротив, более выраженное увеличение САД наблюдали у учителей физкультуры ($190 \pm 16,8$ мм рт. ст. у учителей других специальностей; $211 \pm 7,6$ мм рт. ст. — у учителей физкультуры).

В течение учебного года во всех возрастных группах у всех категорий учителей не отмечалось выраженных и однонаправленных изменений САД.

ДАД в покое у мужчин всех категорий соответствовало физиологическим нормам. Величина ДАД в покое у мужчин-учителей в 1-й группе, независимо от категории работающих, соответствовала физиологическим нормам и не изменялась в течение учебного года. Во 2-й группе отмечали некоторое увеличение этого показателя, в большей степени у учителей других специальностей. К концу учебного года уровень ДАД снижался, причем у учителей других специальностей эти изменения имели достоверные значения. В 3-й группе вновь отмечали повышение уровня ДАД, более значительное — в начале учебного года.

После физической нагрузки ДАД снижалось у всех учителей. Изменения этого показателя у учителей физкультуры носили разнонаправленный характер и не зависели от стажа работы, в то время как у учителей других специальностей имелась тенденция к увеличению от $54 \pm 5,7$ до $94 \pm 9,1$ мм рт. ст. Время учебного года также оказывало влияние: у последних наблюдалось выраженное увеличение ДАД к концу учебного года. У учителей физкультуры во всех группах, напротив, ДАД имело наибольшее значение в начале учебного года.

Результаты исследования систолического объема (СО), минутного объема кровотока (МОК) и общего периферического сопротивления (ОПС) у мужчин-учителей представлены в *табл. 2*.

СО у мужчин-учителей физкультуры и других специальностей в покое соответствовал физиологическим нормам. В течение учебного года у учителей физкультуры в 1-й и 3-й группах не отмечали значительных изменений, во 2-й группе имело место увеличение СО от $65 \pm 3,6$ до $76 \pm 3,4$ мл. У учителей других специальностей подобные изменения наблюдали во 2-й и 3-й группах (соответственно, с $67 \pm 5,1$ до $74 \pm 3,4$ мл и с $72,1 \pm 6,4$ до $82,1 \pm 3,2$ мл).

После физической нагрузки наблюдали увеличение СО у всех категорий учителей, причем у учителей других специальностей его повышение в ответ на физическую нагрузку было значительнее, чем у учителей физкультуры. Подобные изменения наблюдали в своих исследованиях А. А. Виру [6]. У учителей физкультуры изменение СО не зависело от стажа работы, а у учителей других специальностей наибольшее его увеличение отмечали в 1-й группе (соответственно, $148 \pm 8,8$ и $176 \pm 9,9$ мл). У учителей физкультуры 1-й группы не отмечали

ЧСС, САД и ДАД у мужчин-учителей в течение учебного года

Показатель			Стаж работы, лет					
			10 (1-я группа)		10–20 (2-я группа)		более 20 (3-я группа)	
			осень, $M \pm m$	весна, $M \pm m$	осень, $M \pm m$	весна, $M \pm m$	осень, $M \pm m$	весна, $M \pm m$
ЧСС, уд/мин	покой	УФК	78,3±3,7	72,3±3,5	77,6±3,4	72,8±3,5	74,2±2,4	78,2±4,0
		УДС	81,3±2,8	77,7±1,8*	62,4±2,4	77,0±4,1*	75,2±4,2	78,8±3,8
	нагрузка	УФК	151,4±7,7	152,6±10,9	159,4±6,3	150,2±12,0	141,4±11,7	158,7±5,8*
		УДС	157,7±4,6	159,3±4,6	163,4±7,7	179,2±10,2**	163,4±11,6	184,4±6,3*
САД, мм рт. ст.	покой	УФК	131,2±3,9	132,2±3,3	123,3±5,3	132,2±3,3*	140,2±7,0	141,2±7,5
		УДС	139,6±3,9	142,3±5,7	130,2±6,5	134,2±10,3	140,5±7,1	143,4±6,3
	нагрузка	УФК	195,1±8,5	192,4±10,3	176,4±2,0	192,1±10,3**	211,1±7,6	211,1±9,3
		УДС	216,4±10,9	220,1±9,3	193,1±14,1	183,7±6,3**	173,4±2,4	190,2±16,8*
ДАД, мм рт. ст.	покой	УФК	78,3±3,5	77,2±3,6	83,2±2,9	75,2±12,0	96,3±8,3	87,8±5,7*
		УДС	78,1±2,7	77,1±2,6	85,1±6,7	80,4±3,5*	96,2±8,2	94,3±9,1
	нагрузка	УФК	65,1±5,6	59,3±6,0	71,3±6,0	59,2±6,0*	77,8±8,5	71,8±7,3
		УДС	54,3±5,7	56,4±3,3	60,2±11,4	63,6±6,3	85,5±2,9	94,2±9,1

Здесь и в табл. 2: УФК — мужчины-учителя физкультуры, УДС — мужчины-учителя других специальностей; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

СО, МОК и ОПС у мужчин-учителей в течение учебного года

Показатель			Стаж работы, лет					
			10 (1-я группа)		10–20 (2-я группа)		более 20 (3-я группа)	
			осень, $M \pm m$	весна, $M \pm m$	осень, $M \pm m$	весна, $M \pm m$	осень, $M \pm m$	весна, $M \pm m$
СО, мл	покой	УФК	74,6±2,7	76,6±3,4	65,3±3,6	76,6±3,4*	69,1±4,3	69,7±3,1
		УДС	79,4±3,9	81,7±2,6*	66,8±5,1	74,3±3,4	72,3±6,4	82,1±3,2*
	нагрузка	УФК	124,3±9,1	128,9±11,1	107,3±7,2	130±11,1**	111,3±9,5	125,8±8,0**
		УДС	148,2±8,8	176,7±9,9**	128,5±11,2	133,9±9,0**	121,3±7,6	125,4±7,9
МОК, л/мин	покой	УФК	5,8±0,3	5,9±0,3	4,8±0,3	5,9±0,3	5,1±0,4	5,4±0,3
		УДС	6,5±0,5	6,3±0,4	4,2±0,3	5,8±0,5*	4,5±0,5	5,1±0,5
	нагрузка	УФК	18,7±1,7	19,9±2,4	17,0±1,1	19,9±2,4	16,5±1,8	19,8±1,3
		УДС	23,3±1,6	30,4±1,8*	20,9±1,7	24,0±1,8**	19,8±2,8	19,4±1,3
ОПС, у. е.	покой	УФК	1,84±1,0	1,83±0,9	2,04±0,4*	1,83±0,9	2,27±2,1*	2,14±1,8
		УДС	1,76±0,9	1,84±0,7	2,14±2,6*	1,87±0,4	2,61±3,2**	2,38±3,4
	нагрузка	УФК	8,77±5,9	9,42±15,0*	8,45±4,9	9,42±14,9*	11,63±18,2*	8,84±7,3
		УДС	7,58±3,6*	5,92±3,0	7,46±4,2	6,39±6,5**	11,89±1,33*	9,23±6,8

значительных изменений СО в зависимости от времени учебного года, а в других группах этой категории учителей наблюдали увеличение показателя к концу учебного года. У учителей других специальностей увеличение СО в конце учебного года отмечали во всех группах.

МОК в покое у мужчин всех категорий колебался от 4,2±0,3 до 6,5±0,5 л/мин, что укладывается в физиологические нормы. У учителей всех категорий с увеличением стажа работы отмечалась тенденция к снижению МОК, хотя она и не до-

стигала достоверных значений. Подобные изменения отмечались в исследованиях [12, 13]. Во всех группах наблюдалось некоторое увеличение МОК к концу учебного года, но наиболее выраженное и статистически достоверное увеличение имело место у учителей других специальностей (94,2±0,3 л/мин осенью и 5,8±0,5 л/мин весной).

После физической нагрузки МОК увеличивался у учителей физкультуры до 16,5±1,8... 19,9±2,4 л/мин. У учителей других специальностей

стей наблюдали более значительное увеличение этого показателя — до $20,9 \pm 1,7 \dots 30,4 \pm 1,8$ л/мин. У учителей физкультуры не отмечали выраженных изменений МОК в зависимости от стажа работы, а у учителей других специальностей наблюдали некоторое снижение этого показателя в старших возрастных группах. Во всех исследуемых группах уровень МОК под влиянием физической нагрузки повышался к концу учебного года, но более выраженные и достоверно значимые изменения наблюдали у учителей других специальностей.

В норме величина ОПС колеблется в широких пределах, в среднем она составляет $1333-1850$ $\text{дин}\cdot\text{см}^{-5}/\text{с}^{-1}$ (далее в тексте и в табл. 2 использовано значение у. е.). Показатель ОПС у всех учителей 1-й группы колебался от $1,76 \pm 0,9$ до $1,84 \pm 1,0$ у. е., что соответствует физиологическим нормам [11]. Но при пересчете этого показателя на должные величины в зависимости от величин среднего динамического давления, должного МОК и площади поверхности тела оказалось, что в нашем исследовании показатель ОПС был ниже должных величин. С увеличением стажа работы наблюдали увеличение ОПС в большей степени у учителей других специальностей, причем в начале учебного года уровень ОПС был больше, чем в конце.

После физической нагрузки ОПС во всех группах у всех категорий учителей увеличилось до $5,92 \pm 3,0 \dots 11,89 \pm 1,3$ у. е. По данным исследований [12, 15], этот показатель под влиянием нагрузки должен снижаться. Наибольшее увеличение ОПС под влиянием физической нагрузки наблюдали у учителей 3-й группы. Изменения этого показателя в зависимости от времени учебного года носили разнонаправленный характер. У учителей физкультуры в 1-й и 2-й группах наибольшее увеличение ОПС отмечали в конце учебного года, а в 3-й группе — в начале года. У учителей других специальностей во всех группах, напротив, наибольшее увеличение ОПС было в начале учебного года, и изменения эти носили статистически достоверный характер.

Выводы

Данные нашего исследования показывают, что в покое функциональные показатели системы кровообращения находятся, в основном, в пределах физиологических норм и коррелируют с возрастом и спецификой трудовой деятельности. Наиболее частые отклонения этих показателей наблюдаются в группах со стажем работы до 10 лет и более 20

лет, а также у учителей других специальностей; в группе со стажем работы от 10 до 20 лет они не имеют достаточно выраженных отличий или снижены относительно 1-й и 3-й групп. Данные изменения функциональных показателей в системе кровообращения носят, по большей части, приспособительный характер, который обусловлен возрастной адаптацией организма, сглаживающей влияние трудового фактора.

Степень адаптации организма к определенным условиям существования лучше выявляется с помощью функциональных проб в виде дозированной физической нагрузки. Прогностическим признаком при этом служит более сильное изменение функциональных показателей, что в наших исследованиях наблюдалось у испытуемых в группах со стажем работы до 10 и более 20 лет. При этом, более низкие адаптационные возможности наблюдали у учителей на начальном этапе адаптации к труду в группе со стажем работы до 10 лет. Влияние возрастного фактора, снижающего адаптацию системы кровообращения, отчетливо наблюдалось в группе испытуемых со стажем работы более 20 лет. Характеристика динамики функциональных показателей системы кровообращения в течение учебного года также позволяет выявить степень ее напряжения под влиянием специфической трудовой деятельности, связанной с длительным нервно-эмоциональным напряжением. В нашем исследовании неблагоприятные изменения уровня большинства функциональных показателей в конце учебного года отмечали в группах учителей со стажем работы до 10 и более 20 лет. Полученные данные позволили выявить разный уровень адаптации организма учителей в зависимости от возраста и специфики труда. Учителя физкультуры, как наиболее приспособленные к воздействию физических и нервно-эмоциональных нагрузок, имели более высокие адаптационные способности организма, что проявлялось в большинстве функциональных показателей кровообращения. Однако в ряде случаев у учителей других специальностей в группах со стажем работы до 10 и более 20 лет некоторые показатели были лучше. Такое состояние у молодых учителей физкультуры можно объяснить детренированностью организма, которое может быть при длительном пассивном отдыхе [3, 6], а в группе со стажем работы более 20 лет ухудшение ряда показателей у учителей физкультуры связано, по-видимому, с возникновением переутомления под влиянием длительного суммарного действия нервно-эмоционального напряжения и нагрузок.

Литература

1. Агаджанян Н. А. Человек и биосфера. М.: Знание, 1987.
2. Аршавский И. А. Адаптация организма к физическим нагрузкам при старении. Минск: Наука и техника, 1982.
3. Аулик И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. М.: Медицина, 1999.
4. Бузунов В. А. Производственные факторы и возрастная работоспособность. Киев: Здоровье, 1991.
5. Виру А. А. Функциональная устойчивость и физиологические резервы организма // В кн.: Характеристика функциональных резервов спортсмена. Сб. науч. тр. Л.: ГДОИФК, 1982.
6. Гречин В. Б. Функциональные сдвиги в глубоких структурах мозга человека при большой продолжительности тестов на оперативную память // Физиология человека. 1975. Т. 1. С. 90–97.
7. Данько Ю. И., Тихвинский С. Б. Возрастная физиология мышечной деятельности // В кн.: Детская спортивная медицина: Рук. для врачей / Под ред. С. Б. Тихвинского, С. В. Хрущева. М.: Медицина, 1991.
8. Доршакова Н. В. Качество окружающей среды и здоровья человека в условиях Карелии. Петрозаводск, 1997.
9. Дядичкин В. П. Общие механизмы физиологического обеспечения умственного и физического труда: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1989.
10. Загрядский В. Г. Методы исследования в физиологии труда. М.: Медицина, 1976.
11. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справ. / Под ред. Т. С. Виноградовой. М.: Медицина, 1986.
12. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980.
13. Карпман В. Л., Белоцерковский З. Б., Гудков И. А. Тестирование в спортивной медицине. М.: Физ-ра и спорт, 1988.
14. Константинов В. В., Жуковский Г. С., Константинова О. С. Сравнительная характеристика распространенности артериальной гипертонии с основными факторами риска ишемической болезни сердца у мужчин и женщин 20–69 лет (эпидемиология исследования) // Тер. арх. 1988. Т. 60. № 1–2. С. 7–14.
15. Медведев В. И. Устойчивость физиологических и психологических функций человека при действии экстремальных факторов. Л.: Наука, 1982.
16. Медведев В. С., Аверьянов А. А. Физиология трудовой деятельности. СПб.: Наука, 1993.
17. Медведев Н. В., Горшунова Н. К. Прогнозирование тяжести функциональных нарушений у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 121–125.
18. Минвалеева Р. С. Вегетативный индекс Кердо: Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения // Спорт. мед. 2009. № 1–2. С. 33–41.
19. Яцемирская Р. С., Хохлова Л. Н. Социально-демографическая ситуация в современной России // В кн.: Проблемы старости. М.: Свято-Дмитр. уч-ще сестер милосердия, 2003. С. 231–240.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 125–130

V. M. Kirilina, A. I. Goransky

THE INFLUENCE OF THE LENGTH OF WORK ON THE ADAPTATION OF THE CIRCULATORY SYSTEM OF MALE TEACHERS OF DIFFERENT SPECIALITIES

Karelian State Pedagogical Academy, Petrozavodsk 185035, 17 Pushkinskaya ul.; e-mail: kirilina@kspu.karelia.ru

The problem of human adaptation to the social and biological conditions of the existence is placed at the center of attention of many natural and social sciences studying vital activity of a person in all forms it displays. The basis of the existence of the human population is considered to be a social and labor activity of people. Recently, the importance of researches has increased, which enables to evaluate the functional state of a person under the circumstances of adaptation to a particular occupation. These researches are the theoretical foundation to develop methods for improving the efficiency of people in many kinds of professions, and especially it is important for elderly people. The results of social and hygienic researches among the middle-aged and elderly people involved in different trades vary and are stipulated generally by the conditions of the working environment, difficulties and intensity of work processes. The study of the features of the circulatory system of a person in the process of working activities is a significant issue in physiology. It is found that the greatest changes in the functional parameters of the blood circulation are observed in young and elderly people. In the same way, it is shown that it depends on the type of adaptation, age characteristics, work experience which result in slowing down the rate of the processes of the nervous system, the regulation of blood circulation becomes inert, the level of physical health reduces, and age displacements accelerate. These changes are considered as a result of increased spending of physiological reserves of the organism in various environmental conditions.

Key words: adaptation, elderly and senile age, blood circulation, efficiency, physical load, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, systolic volume, minute volume of blood, the total peripheral resistance

В. С. Мякотных, С. А. Чурсин, Т. А. Боровкова

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, ПОЛУЧЕННОЙ ПОЖИЛЫМИ БОЛЬНЫМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА

Уральская государственная медицинская академия, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru

У 174 больных пожилого и старческого возраста изучены особенности клинической картины и патогенеза черепно-мозговой травмы разной степени тяжести, полученной в неодинаковые сроки после перенесенного ранее инсульта и в разных обстоятельствах. Выявленные взаимоотношения травматического и сосудистого процессов представляются сложными, сосудистые патогенетические моменты травмы активно воздействуют на ранее пораженный ишемическим инсультом головной мозг, увеличивая вероятность тяжелой формы сочетанной церебральной патологии и неблагоприятного прогноза. Однако дисциркуляторная энцефалопатия в этих условиях не «перерастает» в посттравматическую, и хронические цереброваскулярные расстройства во всех случаях абсолютно преобладают над травматическими. Это необходимо учитывать при дальнейшем лечении и реабилитации.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, инсульт

Как черепно-мозговые травмы (ЧМТ), так и острые нарушения мозгового кровообращения встречаются в пожилом и старческом возрасте довольно часто. Именно ЧМТ и сопутствующий ей стресс являются, нередко, пусковыми моментами возникновения сосудистых, в том числе цереброваскулярных, проблем и причинами формирования нейropsychических расстройств, которые в дальнейшем рассматриваются как обусловленные сосудистой патологией [2]. С другой стороны, ЧМТ довольно часто переносят лица, у которых в разные до травмы сроки был инсульт, чаще всего ишемический. Травмы у таких людей связаны с самыми разнообразными причинами, основная из которых — падения из-за обусловленных инсультом нарушений двигательных и координаторных функций. При этом, вопросы ЧМТ, полученной после перенесенного инсульта, очень мало освещены в научной литературе, хотя попытки привлечь внимание к этой проблеме были, в том числе и с нашей стороны [3, 5]. К сожалению, такие больные очень редко попадают в специализированный стационар непосредственно после получения ЧМТ, особенно если такая случилась дома. В то же время, рассмотрение некоторых аспектов ЧМТ, полученной пострадавшим в разные периоды после перенесенного инсульта или даже одновременно с последним,

ставит много теоретических и практических проблем диагностики и лечения.

Цель исследования — рассмотрение клинических, патогенетических, даже классификационных аспектов проблемы ЧМТ, перенесенных лицами пожилого и старческого возраста в постинсультном периоде, на основе собственного опыта.

Материалы и методы

Мы располагаем 174 наблюдениями больных, в основном пожилого и старческого возраста (61–86 лет), получивших ЧМТ разной степени тяжести в неодинаковые сроки после перенесенного ишемического инсульта. Все пациенты в остром периоде ЧМТ были госпитализированы в неотложном порядке в специализированный нейротравматологический стационар, где были проведены диагностика, консервативное и нейрохирургическое лечение. При этом, в отдельную группу был выделен особый вариант сочетанной сосудисто-травматической патологии, которым, на наш взгляд, является сочетание ишемического инсульта и ЧМТ, происшедших одновременно или почти одновременно. Как показала наша практика, подобного рода варианты патологии, когда трудно определить какая из двух нозологий предшествовала другой во времени, не единичны. Мы наблюдали 28 (16,1%) больных такого рода. Такой больной может быть доставлен в травматологическую клинику с улицы, из подъезда дома, после дорожно-транспортного происшествия (ДТП) без отчетливых указаний на детали происшедших событий, практически без анамнеза. При имеющихся внешних повреждениях диагноз ЧМТ, как правило, не оставляет сомнений, и только при тщательном обследовании с использованием нейровизуализационных методов определяют второй вариант нозологии — сосудистый. И здесь бывает очень трудно определить как последовательность двух церебральных катастроф — травматической и сосудистой, так и приоритеты лечебной тактики в отношении каждого конкретного пациента.

Поэтому при дальнейших рассуждениях мы опираемся, в основном, на результаты исследования 146 (83,9 %) больных из 174, у которых факт последствий ишемического инсульта перед ЧМТ был подтвержден.

Уже на начальном этапе госпитализации необходимо было четко себе представить, какие из выявленных в каждом конкретном случае патологических проявлений, симптомов относятся к последствиям перенесенного инсульта, а какие являются следствием ЧМТ. При этом, симптоматика ЧМТ являлась определяющей при выборе варианта лечения — как консервативного, так и хирургического. И здесь различия подходов определялись почти во всех случаях разной тяжестью ЧМТ.

Все пациенты были обследованы как клинически с привлечением специалистов — неврологов, кардиологов, терапевтов, травматологов, нейрохирургов, так и лабораторными и инструментальными методами с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) головного мозга.

Результаты и обсуждение

В первую очередь, нас заинтересовала ситуация, связанная с механизмами получения ЧМТ в зависимости от сроков, прошедших после инсульта, и со степенью тяжести ЧМТ при разных механизмах ее получения — дома, вследствие ДТП, на улице и т. д. (табл. 1).

Выявлено, что относительное число травм, полученных в первые 3 мес после перенесенного ин-

сульта и через 1 год и более, существенно различается. Это свидетельствует о том, что вероятность получения ЧМТ значительно выше в первые месяцы, что вполне понятно, так как наиболее возможного в каждой конкретной ситуации восстановления двигательных, координаторных функций еще не произошло. С другой стороны, в этот наиболее ранний период после инсульта травмы, в основном, «домашние» и нетяжелые. В дальнейшем, в сроки от 3 мес до 1 года после перенесенного инсульта, возрастает число тяжелых ЧМТ, полученных на улице, в том числе в ДТП. Это, по нашему мнению, связано с тем, что больные и их родственники, в ряде случаев, переоценивают свои возможности и не принимают необходимых мер предосторожности. По прошествии 1 года после инсульта показатели тяжелых травм, полученных вне дома, вновь снижаются, что свидетельствует о завершении периода компенсаторной перестройки, в том числе психологической, и больной в этот период времени уже трезво может оценить свои возможности.

Особое звучание вопросы диагностики и лечения принимали в случаях так называемых легких ЧМТ — сотрясении головного мозга или его ушибе легкой степени тяжести (54 наблюдения; 31,0 %). Особенности клинической картины и диагностики состояли в том, что при минимальной травме мозга мы наблюдали нехарактерную для данного варианта ЧМТ значительно выраженную объективную, а нередко и субъективную, неврологическую симптоматику, в том числе глубокие парезы и речевые расстройства, являвшиеся следствием перенесенного ранее инсульта. Если

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа механизмов ЧМТ, ее тяжести и сроков, прошедших после инсульта, у 146 больных

Срок после инсульта	Степень тяжести ЧМТ и обстоятельства ее получения																	
	легкая, n=54						средняя и тяжелая, n=18						с развитием гематомы, n=74					
	дом		улица		ДТП		дом		улица		ДТП		дом		улица		ДТП	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До 3 мес (n=50; 34,2 %)	34	63	2	3,7	0	0	1	5,6	0	0	0	0	12	16,2	1	1,4	0	0
От 3 до 6 мес (n=31; 21,2 %)	4	7,4	4	7,4	0	0	0	0	3	16,7	2	11,1	6	8,1	10	13,5	2	2,7
От 6 мес до 1 года (n=43; 29,5 %)	0	0	6	11,1	1	1,9	1	5,6	6	33,3	1	5,6	4	5,4	21	28,4	3	4,1
Свыше 1 года (n=24; 16,4 %)	0	0	2	3,7	1	1,9	0	0	3	16,7	3	16,7	1	1,4	12	16,2	2	2,7

сюда присоединить практически во всех случаях серьезно «звучащие» соматические проблемы пожилых (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и т. д.), то понимание комплексности патофизиологических, патоморфологических, клинко-диагностических и, конечно же, терапевтических вопросов становилось достаточно трудным. Только с помощью нейровизуализационной диагностики, причем с проведением как КТ, так и МРТ-исследований, можно было с определенной степенью точности сделать заключение о том, что же на данный момент времени преобладает у больного и определяет общую тяжесть его состояния — последствия перенесенного инсульта, «свежая» ЧМТ или же повторный инсульт, вследствие которого больной мог также получить и данную ЧМТ. Рассматривались и другие варианты, например гипертонический криз, приступ стенокардии, эпизод нарушения сердечного ритма, обморок (синкопе), липотимия (обморочная реакция), эпилептический припадок и многие другие состояния, которые могли привести к падению с получением ЧМТ.

Диагностика описанных вариантов сочетанной патологии представляется очень сложной, чреватой ошибками и скоропалительными решениями, которые могут иногда нанести вред больному. Решение видится в очень внимательном изучении анамнеза пациента и динамики его субъективного и объективного статуса, как неврологического, так и общесоматического, с обязательным подключением родственников, обращением к предыдущей медицинской документации.

С точки зрения существующих много лет нормативов, при появлении определенной ясности в диагностике именно легкой ЧМТ и при проведении стандартного курса лечения в условиях травматологического стационара пациента можно выписать под амбулаторное наблюдение невролога. Но это, на наш взгляд, крайний вариант, который должен быть тщательно просчитан и взвешен коллегиально, с привлечением ряда специалистов — невролога, кардиолога, реабилитолога и др. По истечении 7–10 дней после получения травмы предпочтителен перевод такого больного из травматологического в неврологический стационар, его дальнейшее наблюдение и обследование в динамике при условии, что лечение полученной легкой ЧМТ плавно перейдет в комплекс реабилитационных мер, но уже по поводу, в основном, цереброваскулярной патологии, отягощенной травмой. Подобная тактика с успехом использована нами у 49 (90,7%) из 54 больных.

Очень своеобразным в клиническом и клинко-патогенетическом плане оказывается другой

вариант рассматриваемой сочетанной патологии — тяжелой и средней степени тяжести ЧМТ, но без развития обширных внутричерепных гематом — у пациентов, перенесших ранее ишемический инсульт (18 наблюдений; 10,3%). Здесь наблюдается необычная и в значительной степени нехарактерная для указанных вариантов травмы клиническая картина, связанная с наличием очагов ушиба мозга и геморрагического пропитывания как на стороне перенесенного инсульта, так и на противоположной ишемическому очагу стороне. При этом, можно наблюдать гемипарезы, гомо- и гетеролатеральные очагу ишемического инсульта, грубую пирамидную и иную симптоматику. Эти проявления сочетанной патологии очень трудно бывает разграничить в патогенетическом аспекте, то есть с абсолютной степенью достоверности определить клинко-патогенетические границы как сосудистого, так и травматического повреждения. С другой стороны, любая ЧМТ, тем более тяжелая, может легко спровоцировать повторный ишемический или даже геморрагический инсульт, привести к отсроченному от ишемического инсульта развитию очага так называемого «красного размягчения», когда излившаяся при ЧМТ кровью, даже при небольшом ее количестве, пропитывается не столько неповрежденное вещество мозга, сколько уже присутствующий в течение длительного времени ишемический очаг [4, 6, 7]. Конечно же, такая ситуация может вызвать самые непредсказуемые и тяжелые последствия, причем в отдаленном от ЧМТ периоде, когда кажется, что кризис миновал. Диагностически, как и в случаях легкой ЧМТ, многие вопросы решает КТ и МРТ-исследование, и очень хорошо, если у нас имеются результаты предыдущих таких исследований. При этом, динамика патологических процессов может быть оценена объективно, что в значительной степени поможет в решении стратегических и тактических моментов лечения — консервативного или хирургического.

Наконец, особого внимания требуют пациенты, получившие тяжелую либо средней степени тяжести ЧМТ, осложнившуюся сдавлением головного мозга достаточно обширными экстра- или интрацеребральными гематомами (74 наблюдения; 42,5%). Это, с нашей точки зрения, самая сложная в диагностическом и лечебном отношении группа пациентов, перенесших в дотравматическом периоде ишемический инсульт.

Внутричерепные гематомы могут формироваться как на стороне перенесенного инсульта, так и на противоположной. В табл. 2 представлены данные о латерализации неврологических симпто-

мов по отношению к постинсультному очагу у больных с развитием травматических гематом.

Так называемая сумма всех выделенных симптомов у 74 больных с травматическими внутричерепными гематомами составила 289, при этом число симптомов, соответствовавших стороне постинсультного очага, составило 58 (20,1%), противоположной постинсультному очагу стороне — 119 (41,2%), двусторонние симптомы составили 112 (38,8%) наблюдений. Это свидетельствует о том, что лишь небольшая часть выявленных симптомов, а именно 20,1%, могла отчетливо свидетельствовать в пользу развития травматической гематомы, в остальных 79,9% наблюдений клинически очень трудно было верифицировать диагноз тяжелой ЧМТ, и результаты нейровизуализации оказывались решающими для диагностики. Это тем более очевидно, потому что целый ряд клинических симптомов, таких как чувствительные выпадения, глазодвигательные расстройства, локализация головных болей, очень трудно было правильно оценить у больного с зачастую нарушенным сознанием. Соответственно, может присутствовать как гомо-, так и гетеролатеральная неврологическая симптоматика по отношению к очагу размягчения, сформировавшемуся в результате инсульта. И тот, и другой варианты достаточно сложны для диагностики, требуют детальной оценки динамики, обращений к анамнезу и предшествующей документации. И все это при условии, что решение о варианте лечебной помощи больному должно быть принято в короткие, сжатые сроки, нередко за несколько минут. Дело в том, что, согласно нашим наблюдениям (в 17 случаях, то есть в 22,9% по отношению к указанному варианту сочетанной

патологии), в преморбидно скомпрометированном по отношению к ЧМТ головном мозге при травматическом разрыве сосуда рядом с очагом бывшего ишемического инсульта или прямо в данном очаге формируется, как правило, большая внутримозговая гематома, что, разумеется, значительно осложняет течение патологического процесса и отягощает прогноз. Лечение здесь практически всегда хирургическое, затем — длительное долечивание в стационаре и только потом — перевод на амбулаторное наблюдение и лечение. Показаны повторные реабилитационные курсы в условиях стационара, причем часто уже через 2–4 мес после окончания первого срока госпитализации, далее — еще раз курсы лечебно-восстановительных мер в условиях стационара дважды в год.

Нами также был поставлен вопрос о сопоставлении клинической тяжести ЧМТ и выраженности структурных повреждений головного мозга как сосудистого, так и травматического происхождения. Результаты представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствовали о том, что крупный постинсультный ишемический очаг значительно чаще ($p < 0,05$) присутствовал при легкой ЧМТ, а небольшой, наоборот, — при тяжелой травме мозга, в том числе с развитием обширных гематом. Создавалось впечатление, что инсульт, предшествовавший травме и осложнившийся развитием обширного очага ишемического повреждения, в определенной степени «не оставлял места» возникновению тяжелых травматических структурных повреждений. Подобного рода несоответствие степеней тяжести сосудистого и травматического повреждений может иметь, на наш взгляд, прогностическое значение.

Таблица 2

Латерализация неврологических симптомов по отношению к постинсультному очагу поражения у больных с травматическими внутричерепными гематомами, $n=74$

Неврологический симптом	Клинические проявления					
	на стороне очага		на противоположной стороне		двусторонние симптомы	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Головные боли ($n=52$; 70,3%)	4	7,7	4	7,7	44	84,6
Зрачковые реакции ($n=38$; 51,4%)	5	13,2	2	5,3	31	81,6
Глазодвигательные расстройства ($n=36$; 48,6%)	10	27,8	13	36,1	13	36,1
Двигательные выпадения ($n=74$; 100%)	18	24,3	40	54,1	16	21,6
Чувствительные выпадения ($n=60$; 81,1%)	18	30,0	37	61,7	5	8,3
Экстрапирамидные гиперкинезы ($n=19$; 25,7%)	2	10,5	14	73,7	3	15,8
Фокальный компонент эпилептических припадков ($n=10$; 13,5%)	1	10,0	9	90,0	0	0

Результаты сравнительного анализа степени тяжести ЧМТ и нейровизуализационно выявленных (и/или на операции) поражений головного мозга

Степень тяжести ЧМТ	Крупный ишемический очаг		Небольшой ишемический очаг		Незначительные травматические повреждения или не выявлены		Значительные травматические повреждения, гематомы	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Легкая, n=54	39	72,2	15	27,8	47	87,0	7	13,0
Средняя и тяжелая, n=18	11	61,1	7	38,9	11	61,1	7	38,9
Тяжелая с развитием обширных гематом, n=74	30	40,5	44	59,5	0	0	74	100

Выводы

Патогенетически взаимоотношения травматического и сосудистого процессов, развивающихся в головном мозге при ЧМТ, полученной после ишемического инсульта, представляются достаточно сложными, и самое неблагоприятное видится здесь в том, что известные сосудистые патогенетические моменты ЧМТ начинают активно воздействовать на уже ранее пораженный ишемическим инсультом головной мозг. При этом, в значительной степени увеличивается вероятность развертывания клинически тяжелой формы сочетанной церебральной патологии и неблагоприятного прогноза, хотя прямой зависимости степени выраженности сосудистых и травматических структурных повреждений головного мозга не прослеживается.

Известно, что с возрастом и по мере развития атеросклероза, артериальной гипертензии посттравматическая энцефалопатия постепенно «перерастает» в дисциркуляторную [1, 2, 4]. Но у нас на сегодня нет данных о том, что дисциркуляторная энцефалопатия, тем более у лиц, уже перенесших ишемический инсульт, «перерастает» в посттравматическую после перенесенной в постинсультном периоде ЧМТ. Сосудистые нарушения, развивающиеся далее по хроническому варианту, являются

во всех случаях абсолютно преобладающими, и это необходимо учитывать при дальнейшем лечении и реабилитации. При успешном консервативном или хирургическом лечении острого периода ЧМТ сосудистая патология вновь выступает на первый план, и именно она требует последующих лечебно-восстановительных мер.

Литература

1. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана. Екатеринбург: УИФ «Наука», 1994.
2. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: Изд. УГМА, 2009.
3. Мякотных В. С., Спектор С. И. Травматические внутричерепные кровоизлияния у больных, перенесших ишемические инсульты // В сб.: I съезд нейрохирургов РФ: Тез. докл. Екатеринбург, 1995. С. 106–107.
4. Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И. Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ «Наука», 1996.
5. Мякотных В. С., Чурсин С. А., Боровкова Т. А., Матвеева О. Н. Вопросы взаимоотношений ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы у больных пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 83–88.
6. Cruz J. Brain ischemia in head injury // J. Neurosurg. 1993. Vol. 78. № 3. P. 522–523.
7. Marmarou A. Traumatic brain edema: an overview [Review] // Acta neurochir. (Suppl.). 1994. № 60. P. 421–424.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 131–135

V. S. Myakotnykh, S. A. Chursin, T. A. Borovkova

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF THE CRANIOCEREBRAL TRAUMA RECEIVED BY ELDERLY PATIENTS AFTER THE TRANSFERRED STROKE

Ural State Medical Academy, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905, Russia; e-mail: tborovkova@yandex.ru

In 174 patients of elderly and senile age features of a clinical picture and pathogenesis of a craniocerebral trauma of a different severity occurred in different terms after the previous stroke and in different circumstances have been studied. The mutual relations of traumatic and vascular processes are complex, the vascular pathogenetic features of a trauma influence actively to the brain, earlier damaged by an ischemic stroke, increasing the probability of the heavy form of a combined cerebral pathology and the unfavourable forecast. However the vascular encephalopathy in these conditions «does not develop» in posttraumatic one and chronic vascular-brain frustration absolutely prevail in all cases above traumatic ones. This fact is to be taken into consideration to further treatment and rehabilitation.

Key words: a craniocerebral trauma, a stroke

Б. К. Ботабаев

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Алматинский стоматологический институт последипломного обучения, Республика Казахстан, Алматы,
ул. Богенбай батыра, 149, офис 310; e-mail: profmedtrans@gmail.com

При отсутствии противопоказаний, грамотном планировании, комплексной санации полости рта и адекватном исполнении хирургического и ортопедического протоколов дентальная имплантация может быть успешно использована для эстетической и функциональной реабилитации лиц пожилого и старческого возраста с разными формами адентии зубочелюстной системы. Дентальная имплантация в состоянии существенно повысить качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: дентальная имплантация, адентия, пожилой и старческий возраст

Актуальность работы заключается в том, что последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом удельного веса лиц пожилого и старческого возраста в развитых странах, что придает геронтологии общегосударственное значение. Следовательно, значительно возрос интерес специалистов к состоянию здоровья и качеству жизни пожилых людей. В связи с этим, наблюдается рост числа лиц старшей возрастной группы не только с соматической патологией, но и с разными видами адентии зубных рядов [1–9].

Однако при современном уровне развития науки, техники и технологий изготовления зубных протезов традиционные съемные зубные протезы не удовлетворяют пациентов пожилого и старческого возраста, так как это обстоятельство может вызывать чувство неполноценности и иметь отрицательное моральное воздействие, что существенно снижает уровень качества жизни и возможности социальной адаптации.

Несмотря на то, что расширились показания к дентальной имплантации у лиц старших возрастных групп, до сих пор не разработаны показания и особенности зубного протезирования с опорой на дентальные имплантаты, ведение пациентов пожилого и старческого возраста в послеоперационном периоде.

При разработке научных направлений дентальной имплантации пациентов старше 60 лет рассма-

тривают со стандартной точки зрения, без акцента на эту возрастную категорию. Вместе с тем, у лиц пожилого и старческого возраста имеются специфические возрастные особенности и связанные с этим факторы риска, которые существенно осложняют применение метода дентальной имплантации, а в некоторых случаях полностью исключают возможность его применения у этой категории больных.

Следовательно, необходимо уделить особое внимание адекватному построению алгоритма лечебной тактики и разработать комплексный методический подход к функциональной и эстетической реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с разными формами адентии, которые могут реально сократить риски осложнений и неблагоприятных исходов и способствовать адекватному зубному протезированию и повышению качества жизни лиц старших возрастных групп.

Целью работы явилось изучение ближайших и отдаленных результатов дентальной имплантации у пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии, разработка мер профилактики и лечения возможных осложнений.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи нами обобщены результаты комплексного лечения 720 пациентов разных возрастных групп с дефектами зубных рядов, в том числе 197 пациентов от 60 до 89 лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в *табл. 1*. Клиническую оценку стоматологического статуса проводили в процессе первичного осмотра и динамического наблюдения с использованием углубленного стоматологического обследования с помощью специальных индексов, которые оценивали в соответствии со стандартными методиками.

Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет			Всего	
	35–45 (1-я группа)	46–59 (2-я группа)	60–89 (группа пациентов пожилого и старческого возраста)	абс. число	%
Мужчины	72	125	59	256	35,6
Женщины	162	164	138	464	64,4
<i>Итого</i>	234	289	197	720	100,0

Всем пациентам, наряду с изучением стоматологического статуса, проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови; биохимический анализ крови, в том числе содержание глюкозы в крови; анализ крови на содержание тиреоидных гормонов; анализ крови на свертываемость и время кровотечения; анализ крови на определение РВ и ВИЧ-инфекции; общий анализ мочи; электрокардиограмма. Кроме того, по показаниям больных направляли к специалистам (оториноларингологу, кардиологу, эндокринологу, невропатологу, гинекологу). В затруднительных случаях созывали консилиум специалистов.

Всем 720 пациентам установлены 2214 имплантатов разных имплантационных систем (табл. 2).

После определения показаний к имплантации зубов получали письменное согласие пациента и составляли договор, в котором акцентировали ответственность пациента за соблюдение правил гигиены полости рта и своевременное посещение врача-стоматолога с профилактической целью. Во время первой консультации изучали общий статус больного, определяли соматические заболевания, которыми страдает пациент, и выявляли противо-

показания к применению дентальных имплантатов. При сборе анамнеза особое внимание уделяли выяснению причин потери зубов (кариес зубов, заболевания пародонта) и сопутствующей патологии (эндокринные, сердечно-сосудистые и другие).

На основании данных рентгенологического исследования определяли радикулярные кисты, гранулемы, атрофию альвеолярного гребня с характерным дефицитом вестибулярного отдела кортикальной кости, проводили измерение глубины патологических костных карманов вокруг зубов.

При постановке диагноза и предварительном планировании лечебного протокола особое внимание уделяли анализу данных рентгенологического исследования челюстных костей и зубов, определяли анатомо-топографическое строение верхнечелюстной пазухи и нижнечелюстного канала, а также оценивали характеристику костной структуры челюстей. Проводили компьютерные измерения биомеханических параметров челюстных костей, альвеолярных гребней, зубов (соотношение корень—коронка), патологических костных карманов, а также анатомических полостей, пазух, нижнечелюстного канала и ментального отверстия.

Число установленных имплантатов разных систем пациентам с адентией зубных рядов

Имплантационные системы		Число установленных имплантатов			Всего установлено
		1-я группа	2-я группа	группа пациентов пожилого и старческого возраста	
Radix (Беларусь), n=771	малая платформа, Ø 2,8	15	39	106	160
	стандартная платформа, Ø 3,5–4,5	27	158	155	340
	широкая платформа, Ø 5,0	52	53	166	271
MIS (Израиль), n=832	малая платформа, Ø 3,3	48	73	12	133
	стандартная платформа, Ø 3,5–4,8	98	232	51	381
	широкая платформа, Ø 5,0	62	189	67	318
Biohorizons (США), n=611	малая платформа, Ø 3,0	34	54	11	99
	стандартная платформа, Ø 3,5–4,5	88	142	34	264
	широкая платформа, Ø 5,0–6,0	72	128	48	248
<i>Итого</i>		496	1068	650	2214

При осмотре беззубой альвеолярной части челюсти проводили замер протяженности концевого или включенного дефекта зубного ряда, так как от показателя этой величины зависит выбор количества, размеров и форм имплантатов.

Также проводили осмотр состояния имеющихся зубов и слизистой оболочки полости рта, определяли степень атрофии альвеолярного отростка, оценивали состояние прикуса и качество имеющихся зубных протезов. У больных с дефектами зубных рядов, нуждающихся в лечении с применением имплантатов, выявляли не только показания, но и противопоказания, включая заболевания слизистой оболочки полости рта и височно-нижнечелюстного сустава, генерализованный пародонтит, аномалии прикуса.

Учитывая условия региона проживания и возраст пациентов, давали рекомендации по вопросам рационального питания.

Санация полости рта включала следующие меры: психологическая подготовка пациента перед стоматологическим вмешательством; обезболивание с учетом возраста и общего состояния здоровья пациентов; лечение кариеса и замена несостоятельных реставраций; эндодонтическое вмешательство по показаниям (пульпит, периодонтит); эндодонтическая подготовка стратегически важных зубов, вовлекаемых в протезные конструкции, и зубов с сомнительным предшествующим эндодонтическим лечением; снятие неудовлетворительных ортопедических конструкций; удаление зубов по показаниям; выбор современных пломбирочных материалов для реставрации зубов и obturации корневых каналов; лечение заболеваний пародонта.

Определяли интенсивность поражения кариесом зубов в группах наблюдения по общепринятому индексу КПУ, изучали его структуру, необходимость в санации полости рта. Для оценки степени тяжести гингивита использовали индекс РМА — сосочко-маргинально-альвеолярный [Schonr J., Massler M., 1947, в модификации С. Parma, 1960]. Для оценки уровня гигиены полости рта использовали индекс J. Silness, H. Loe (1963), который основан на определении количества мягкого зубного налета в придесневой области.

Редукцию индексов определяли за счет различий в приросте интенсивности (за один временной промежуток) в исследуемых группах. Редукцию перечисленных индексов (%) вычисляли по формуле: $M1 - M2 / M1 \cdot 100 \%$, где $M1$ — показатель индекса до лечения, $M2$ — после лечения.

Новое лечебно-профилактическое стоматологическое средство «Ремин» изготавливали в соответствии с требованиями технологического регламента с соблюдением санитарных норм и правил, утвержденных в установленном порядке.

Рентгенологический метод исследования применяли при предварительном обследовании пациентов, в процессе лечения и после его окончания, а также в реабилитационный период. Применяли методику цифровой ортопантомографии, трехмерной дентальной компьютерной томографии, а также цифровой внутриротовой прицельной рентгенографии зубов на радиовизиографе.

При рентгенологическом исследовании определяли анатомо-топографическое строение верхнечелюстной пазухи и нижнечелюстного канала, а также оценивали характеристику костной структуры челюстей. По ортопантограммам в месте предполагаемой установки имплантатов измеряли длину дефекта зубного ряда, расстояние от гребня альвеолярного отростка до нижнечелюстного канала, дна верхнечелюстной пазухи или грушевидного отверстия. Уточняли данные о состоянии периапикальных тканей зубов.

Учитывая возрастные особенности пациентов, помимо рентгенологического исследования челюстей и зубов, изучали состояние минеральной плотности костной ткани по данным ультрасонографии пяточной кости с помощью аппарата Achilles Express фирмы Lunar (США). При количественном УЗИ определяли скорость звука и широкополосное затухание ультразвука.

Обогащенную тромбоцитами плазму крови FRP (Fibrin Rich Platelet) получали с использованием рекомендаций фирмы «VACUETTE» на центрифуге немецкой фирмы «Хеттих» — «EVA-20». Производили забор необходимого количества крови, встряхнув пробирки, помещали их в клеточный сепаратор, запрограммированный на определенный цикл с обязательным уравниванием и последующим центрифугированием на скорости 5 600 об/мин в течение 10 мин. По окончании цикла в пробирке стали видны три фракции: верхний слой («бедный») — жидкий слой с низким содержанием тромбоцитов; центральный слой («пушистый») — вязкая, кремевая, гелеобразная жидкость — FRP — тромбоцитарная масса, богатая фибрином и факторами роста; нижний слой — эритроцитарная фракция. Далее при помощи ножниц отделяли FRP и, поместив между двумя стерильными марлевыми салфетками, получали аутогенную, биологическую, барьерную мембрану

методом прессования. В зависимости от клинической ситуации использовали FRP в целом или размельченном виде.

При направленной костной регенерации, когда применялась ксеногенная, барьерная, резорбированная мембрана, ее адаптировали и затем пропитывали той же жидкой частью верхнего слоя, а гель тромбоцитов, богатый фибрином, укладывали поверх разделительной мембраны и далее адаптировали лоскуты с последующим ушиванием.

Результаты и обсуждение

Динамическое наблюдение за 720 пациентами вели в течение 10 лет. За этот период после зубного протезирования с опорой на дентальные имплантаты разные осложнения наблюдались у 42 (5,8 %) пациентов, у которых были удалены 67 (3,0 %) из 2214 имплантатов. Эти осложнения чаще (47,6 %) встречались в первый год функционирования имплантата, а также у лиц пожилого и старческого возраста (38,1%). После устранения осложнений, благодаря использованию остеоиндуктивных материалов, в 49,2 % случаев удалось произвести реимплантацию с последующим изготовлением зубопротезных конструкций.

Из 197 пациентов пожилого и старческого возраста, получивших лечение за указанный период, осложнения наблюдались у 16 пациентов (7 человек пожилого возраста и 9 человек старческого возраста). Они были распределены на три группы: наблюдавшиеся в течение первого года — 7 пациентов; от одного года до 5 лет — 6 пациентов; от 6 до 9 лет — 3 пациента. Из 16 пациентов с осложнениями: у 5 человек — полная адентия, у 6 — частичная и у 5 — одиночная. Необходимо отметить, что у пациентов с осложнениями отмечался 3–4-й типы архитектоники костной ткани (9 человек — 3-й тип, 7 человек — 4-й тип).

От общего количества установленных 650 имплантатов было удалено по показаниям (вследствие дезинтеграции) 28 имплантатов. Также было отмечено, что 18 из 28 дезинтегрированных имплантатов имели диаметр 3,5–4,0 мм, длину 8,0–10,5 мм; 7 имплантатов — диаметр 4,0–4,5 мм, длину 8,0–10,5 мм и только 3 имплантата — диаметр 4,8–6,0 мм и длину 8,0–12,0 мм, причем из них 11 имплантатов (диаметр 4,8–6,0 мм, длина 8,0–12,0 мм) были удачно реимплантированы после реваскуляризации и направленной тканевой регенерации с применением обогащенной тромбоцитами плазмы крови и ГАП 99. У 110 пациентов

установка имплантатов сочеталась одновременно с разными костно-пластическими реконструктивными хирургическими мерами с применением комбинации костно-замещающих и аутокостных материалов и использованием барьерных мембран для направленной тканевой регенерации (закрытие окончатых, щелевидных, протяженных костных дефектов альвеолярного гребня, расщепление, пассивное и активное поднятие дна верхнечелюстной пазухи). Эти операции проведены при немедленной, непосредственной имплантации у 45 человек, при отсроченной дентальной имплантации — у 65.

Таким образом, анализ собственных исследований показал, что разного рода осложнения наблюдались у 16 (8,1 %) из 197 пациентов пожилого и старческого возраста, которым стоматологическая реабилитация была проведена дентальными имплантатами, что на 2,3 % больше, чем у пациентов среднего возраста. Относительно остеоинтеграции имплантатов, опасения насчет возможной их дезинтеграции у лиц пожилого и старческого возраста оказались преувеличенными. В частности, из 650 дентальных имплантатов, использованных у лиц пожилого и старческого возраста, дезинтеграция произошла только у 28 (4,3 %) имплантатов, что всего на 1,3 % больше, чем у пациентов среднего возраста, причем 11 из них были удачно реимплантированы после реваскуляризации и направленной тканевой регенерации с применением обогащенной тромбоцитами плазмы крови.

Эти данные позволяют заключить, что проведение зубного протезирования с опорой на дентальные имплантаты у лиц пожилого и старческого возраста обосновано. При отсутствии противопоказаний, грамотном планировании, комплексной санации полости рта и адекватном исполнении хирургического и ортопедического протоколов дентальная имплантация может быть успешно использована для эстетической и функциональной реабилитации лиц пожилого и старческого возраста с разными формами адентии зубочелюстной системы. Дентальная имплантация в состоянии существенно повысить качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста. Мы полагаем, что умелое использование алгоритма ведения пациентов пожилого и старческого возраста после зубного протезирования на дентальных имплантатах позволяет достичь этого результата (см. далее).

Алгоритм ведения пациентов пожилого и старческого возраста после зубного протезирования на денальных имплантатах

Популяционный уровень	Групповой уровень	Индивидуальный уровень
Роль геронтологического общества в повышении качества жизни лиц пожилого и старческого возраста. Соблюдение здорового образа жизни	Формирование геронтологических центров (областных, городских, районных) с включением должности врача-стоматолога. Оптимизация способов профилактики стоматологических заболеваний с учетом возраста пациента	Регулярное оздоровление при наличии соматической патологии. Соблюдение режима труда и отдыха, занятия лечебной физкультурой
Санитарно-гигиеническое просвещение населения	Геронтологическое и стоматологическое просвещение (лекции, групповые занятия, уроки здоровья и др.)	Геронтологическое и стоматологическое просвещение (лекции, индивидуальные занятия, уроки здоровья, обучение гигиене полости рта и др.)
Выполнение национальной политики питания	Контроль за питанием в домашних условиях и специализированных учреждениях. Рекомендации по рациональному питанию	Рекомендации по рациональному питанию. Индивидуальная коррекция питания с учетом соматической патологии
Диспансерный метод обслуживания у стоматолога и геронтолога	На уровне регионального лечебного учреждения усилить интеграцию стоматологической и медицинской помощи	Контроль за выполнением индивидуальной гигиенической программы. Применение апробированных, доступных, эффективных лечебно-профилактических стоматологических методик

Выводы

Таким образом, при динамическом наблюдении за пациентами после зубного протезирования с опорой на денальные имплантаты осложнения наблюдали у 5,8% пациентов всех возрастных групп, у которых было удалено 3,0% имплантатов. Установлено, что эти осложнения чаще встречаются в первый год функционирования имплантата, а также у лиц пожилого и старческого возраста (8,1%). После устранения осложнений, благодаря использованию остеоиндуктивных материалов, в 49,2% случаев удалось произвести реимплантацию с последующим изготовлением зубопротезных конструкций, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста.

Разработанный алгоритм ведения пациентов пожилого и старческого возраста после зубного протезирования на денальных имплантатах позволяет улучшить качество жизни пациентов, снизить возможные осложнения и увеличить срок пользования ортопедическими конструкциями.

Литература

1. Аканов А. А., Каирбеков А. К. Пожилые люди и их проблемы // Тер. вестн. 2009. № 3. С. 277.
2. Алимский А. В. Обеспечение ортопедической стоматологической помощи лиц преклонного возраста с полным отсутствием зубов // Стоматология для всех. 2001. № 1. С. 31–35.
3. Демографический ежегодник Казахстана 2004. Алматы, 2005.
4. Краснянский Г. А. Применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении пародонтита у лиц пожилого возраста: Автореф. канд. мед. наук. СПб., 2004.
5. Мусин М. Н., Мусина Л. В. Актуальные проблемы геронтостоматологии // В сб.: Матер. междунар. науч.-практич. конф. «Медико-психологическая реабилитация: теория и практика, технологии и перспективы». СПб.: МИРВЧ, 2004. С. 154.
6. Сидоренко А. В., Михайлова О. Н., Анисимов В. Н. Осуществление Мадридского международного плана действий по вопросам старения: роль научных исследований // Успехи геронтол. 2006. С. 15–20.
7. Скачкова О. В. Клинические возможности и социальные перспективы геронтостоматологии: Автореф. канд. мед. наук. Волгоград, 2009.
8. Старшее поколение в Казахстане: Взгляд в будущее. Национальный отчет о человеческом развитии за 2005 г. (подготовлен группой авторов по заказу Программы развития ООН в Казахстане при участии Фонда народонаселения ООН). Алматы, 2005.
9. World Population Aging 1950–2050 (United Nations publication) /http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/index.htm.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 136–140

B. K. Botabaev

RESULTS OF DENTAL IMPLANTATION IN ELDERLY PATIENTS

Almaty Stomatological Institute for Post-Graduate Studies, office 310, 149 ul. Bogenbai Batyr, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: profmedtrans@gmail.com

In absence of contraindications, with competent planning and complex oral mouth treatment and adequate use of surgical and orthopedic protocols, the dental implantation could be successfully implemented for esthetical and functional rehabilitation of elderly patients with different forms of adentia. Dental implantation can significantly increase the quality of life of elderly patients.

Key words: dental implantation, adentia, elderly patients

О. Н. Кирилловских¹, А. С. Шершевер², А. О. Дубских¹

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru; ² Уральская государственная медицинская академия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Для выявления отдельных патогенетических механизмов развития эпилепсии у пациентов пожилого возраста с хронической недостаточностью мозгового кровообращения представлены результаты клинического обследования 49 пациентов от 64 до 86 лет, страдающих эпилепсией, дебютировавшей после 60 лет. Выявлена корреляция между степенью атеросклеротического поражения магистральных сосудов головного мозга и выраженностью эпилептиформной активности на ЭЭГ. Обсуждаются вопросы медикаментозного этиопатогенетического лечения и применения антиконвульсантов у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: эпилепсия пожилых, цереброваскулярная болезнь, стентирование, антиконвульсанты

Актуальность проблемы определяется увеличением доли пожилых людей в популяции [3, 4]. В 1975 г. W. Hauser впервые показал повышение заболеваемости эпилепсией в старших возрастных группах [14]. По данным эпидемиологических исследований последних лет, частота эпилепсии среди лиц старше 60 лет составляет 77–150 на 100 тыс. населения (с учетом повторных приступов), при этом в средней возрастной группе — 43 на 100 тыс. Максимальная заболеваемость, согласно W. Hauser и M. Weber, выявлена у больных 70 лет и старше и достигает уровня 200 на 100 тыс. [15, 16]. По данным А. Б. Гехт, 25 % случаев впервые выявленных эпилептических припадков приходится на лиц старше 60 лет [3, 4, 7]. Риск возникновения эпилепсии в возрасте старше 70 лет выше, чем в первые 10 лет жизни [2, 9, 17]. Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из основных причин развития эпилепсии в пожилом возрасте [2, 6, 10, 11, 16].

Черепно-мозговая травма стоит на втором месте среди вероятных этиологических факторов [3, 4, 13, 15]. В разных эпидемиологических исследованиях зарубежных авторов в качестве этиологических называются также дегенеративные заболевания головного мозга, в первую очередь болезнь

Альцгеймера, опухоли головного мозга, дисметаболические нарушения и синдром отмены алкоголя [1, 13].

Анализ электрической активности мозга является основным методом локализации фокуса эпилептической активности [1, 5, 15]. Диагностическая ценность ЭЭГ в пожилом возрасте меньшая, чем у детей и лиц молодого возраста в связи с естественной возрастной эволюцией ЭЭГ картины. С возрастом увеличивается в процентном отношении представленность β -ритма и медленных θ - и δ -волн, сглаживаются зональные различия. Однако изучение ЭЭГ в динамике, с депривацией сна, часто показывает объективные фокусы эпилептической активности. Особенно четко видны патологические изменения на ЭЭГ у больных, перенесших ишемический инсульт, при котором структурные изменения вещества мозга и подкорковых структур ведут к формированию постоянно-эпилептического очага [7].

Цель — выявление патогенетических механизмов развития эпилепсии и особенностей клинической картины заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, а также разработка оптимальных методов лечения данной патологии.

Материалы и методы

Обследовали 49 больных (19 женщин и 30 мужчин) от 64 до 86 лет (средний возраст — 72,4 года), страдающих эпилепсией с дебютом заболевания после 60 лет. Отбор больных осуществляли, используя базу данных Противоэпилептического центра. Диагностика основных клинических проявлений и сопутствующих рас-

стройств соответствовала Международной классификации эпилепсии (Нью-Дели, 1989 г.).

Больные были распределены на три группы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы, чаще всего военной (табл. 1).

Общеклиническое обследование включало: ЭЭГ с нагрузочными пробами и депривацией сна (табл. 2), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, психодиагностическое обследование, транскраниальную ультразвуковую доплерографию, дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи, при необходимости — селективную ангиографию и компьютерно-томографическую ангиографию.

На основании полученных данных проводили коррекцию противоэпилептической терапии с учетом сопутствующей патологии, особенностей метаболических нарушений и числом принимаемых лекарств.

В 6 (12,2 %) случаях было проведено стентирование сонных артерий по поводу гемодинамически значимых стенозов. Наблюдение за пациентами проведено в период 2006—2008 гг. Статистический анализ проводили на IBM-совместимом компьютере с использованием программы NCSS 2003.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что в 1-й группе эпилептические припадки развились в восстановительном периоде инсульта и позже, преобладали простые парциальные припадки в парализованных конечностях — в 44,4 %; начало припадков, в большинстве случаев, зависело от зоны перенесенного инсульта. У 33,3 % больных отмечались сложные парциальные припадки (см. табл. 1).

Во 2-й группе, у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, в струк-

туре эпилепсии преобладали пациенты со сложными парциальными припадками — 57,1 %.

В 3-й группе, у больных с военной закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) в анамнезе, наблюдалось увеличение доли вторично-генерализованных эпилептических припадков — 35,3 % и, в целом, менее благоприятный вариант течения эпилепсии.

При анализе данных МРТ пациентов всех трех групп структурные органические изменения выявлены в 100 % случаев. На основании этого был установлен диагноз симптоматической эпилепсии.

У больных 1-й группы на МРТ отмечены очаги ишемического размягчения в корково-подкорковых областях средней величины — от 8 до 20 мм в диаметре. Сопоставляя данные нейровизуализации и ЭЭГ, мы отметили, что в 17 (94,4 %) случаях в месте проекции очага размягчения определяется фокус патологической высокоамплитудной медленно-волновой δ -активности. У 14 (82,3 %) больных при гипервентиляции медленно-волновая активность распространялась на все отведения, появлялись эпилептиформные паттерны типа острая волна—медленная волна (ОВ—МВ). Очевидно, постинсультные изменения, выявляемые на МРТ, формируют эпилептогенные очаги, которые обуславливают формирование эпилептических очагов и развитие эпилептических приступов [12, 16, 17].

У пациентов 2-й группы на МРТ выявляется картина церебральной мозговой атрофии I—II степени и перивентрикулярный лейкоаурос — как проявление сосудистой энцефалопатии. По данным патоморфологических исследований, перивентрикулярные очаги размягчения представляют собой исход лакунарных ишемических инфарктов головного мозга, проходящих на фоне хронической артериальной гипертензии.

У 14 (82,3 %) пациентов 3-й группы картина МРТ выявляет более грубые органические изменения в виде церебральной корковой атрофии

Таблица 1

Тип припадка и вероятный этиологический фактор

Тип припадка	Вероятный этиологический фактор		
	1-я группа (ишемический инсульт)	2-я группа (дисциркуляторная энцефалопатия)	3-я группа (дисциркуляторная энцефалопатия у больных с военной ЗЧМТ в анамнезе)
Простые парциальные	8 (44,4 %)	3 (21,4 %)	4 (28,57 %)
Сложные парциальные	6 (33,3 %)	8 (57,1 %)	7 (41,2 %)
Вторично генерализованные	4 (22,2 %)	3 (21,4 %)	6 (35,3 %)
<i>Итого</i>	18 (100 %)	14 (100 %)	17 (100 %)

Выраженность и сторона окклюзии магистральных артерий головы и локализация очага эпилептической активности на ЭЭГ

Локализация и степень стеноза	Локализация эпилептической активности на ЭЭГ			
	справа	слева	билатерально	отсутствует
справа менее 50 %, n=12	6 (50 %)	2 (16,6 %)	2 (16,6 %)	2 (16,6 %)
слева менее 50 %, n=19	4 (21 %)	9 (47,3 %)	4 (21 %)	2 (10,5 %)
справа более 50 %, n=5	4 (80 %)	0	0	1 (20 %)
слева более 50 %, n=7	1 (14,3 %)	4 (57,1 %)	1 (14,3 %)	1 (14,3 %)

II—III степени и более крупные очаги размягчения (5–16 мм в диаметре) травматического и /или сосудистого генеза.

При дуплексном исследовании магистральных артерий головы и шеи у пациентов 1-й группы в 12 (70,6 %) случаях выявлен гемодинамически значимый стеноз одного и более магистральных сосудов. Сторона наиболее выраженного стеноза чаще ($p < 0,01$) совпадала со стороной выраженных патологических изменений на ЭЭГ (см. табл. 2). Следовательно, улучшая церебральную гемодинамику, вероятно, можно ожидать появления положительных сдвигов в течении эпилептического процесса.

У пациентов 2–3-й групп также были выявлены стенозы магистральных артерий разной степени выраженности, гемодинамически значимые стенозы были у 4 (28,6 %) пациентов 2-й группы и 7 (41,2 %) пациентов 3-й группы. Связь между степенью стеноза сонных артерий и стороной локализации очага эпилептиформной активности косвенно доказывается полученными результатами ЭЭГ (см. табл. 2).

Анализируя полученные результаты, нами была предпринята попытка улучшить течение эпилептического процесса с помощью хирургического восстановления церебральной гемодинамики.

В качестве примера приводим историю болезни больного К. (67 лет). Поступил 11.06.2008 г. в неотложном порядке с диагнозом: цереброваскулярная болезнь, хроническая недостаточность мозгового кровообращения III степени, повторный ишемический инсульт в бассейне правой внутренней сонной артерии от 09.06.2008 г. с умеренным левосторонним гемипарезом; выраженные когнитивные нарушения, статокординаторные расстройства.

Жалобы на головные боли в лобно-височных областях распирающего характера; головокружения несистемного характера, усиливающиеся при

ходьбе; чувство онемения и слабость в левых конечностях, отечность левой кисти.

В анамнезе: в 1983 г. боевая ЗЧМТ по типу контузии головного мозга, лечился в госпитале. После травмы — ежедневные головные боли, головокружение, бессонница, повышения АД до 180/100 мм рт. ст. Регулярно не лечился, злоупотреблял алкоголем. В 2004 г. впервые перенес ишемический инсульт в бассейне правой внутренней сонной артерии с очагом ишемического размягчения в правой височной области, левосторонним гемипарезом, лечился в неврологическом отделении и в реабилитационном центре, выписан с улучшением.

Впервые 03.01.2008 г. почувствовал онемение, судорожные сокращения мышц в левых конечностях, потерял равновесие, упал, сознание не терял. Приступ продолжался около 5 мин, закончился спонтанно, после приступа — чувство тяжести в голове, легкая дезориентация, ощущение нереальности происходящего. С диагнозом повторного ишемического инсульта лечился в стационаре. Неврологический дефицит регрессировал в течение 3 дней. ЭЭГ не производилась. Описанные приступы повторялись с частотой 1–2 раза в месяц в течение полугода. Больному ставили различные диагнозы, в том числе ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки и т. п. Лечился амбулаторно: гипотензивная, сосудистая, ноотропная терапия. Во время одного из приступов получил рваную рану тыльной поверхности левой кисти, осложнившуюся реактивным артритом лучезапястного сустава.

Неврологически: слабость фотореакции и конвергенции, слегка не доводит глаза в стороны, сглажена левая носогубная складка, легкая девиация языка вправо, умеренный левосторонний гемипарез, поверхностная гемигипостезия слева, симптомы орального автоматизма, выраженная атаксия. Психически: легкое оглушение, на вопро-

сы отвечает односложно, после небольшой паузы, память на текущие события значительно снижена, эйфоричен, критика к своему состоянию снижена. ЭЭГ: на фоне дезорганизованного основного ритма регистрируется очаг патологической МВ-активности в правой задневисочной области; при гипервентиляции — резкое увеличение амплитуды патологической θ -активности и распространение на всю правую гемисферу (рис. 1).

Поставлен диагноз симптоматической постинсультной височной эпилепсии со сложными парциальными моторными пароксизмами по типу гемиконвульсий—гемиплегии.

Больному был назначен Трилептал по 600 мг 2 раза в сутки и внутривенно Реланиум 20 мг/сут, Актовегин, Трентал. В течение 3 дней — полный регресс неврологического моторного дефицита при сохранении когнитивных и статокординаторных расстройств. При дополнительном обследовании на МРТ выявлены признаки атрофии вещества головного мозга и очаг ишемического размягчения в медиальных отделах правой височной доли, а также перивентрикулярный лейкоаурос. При транскраниальной доплеросонографии выявлены признаки церебральной атеросклеротической

ангиопатии, субкомпенсированный стеноз правой средней мозговой артерии, относительная недостаточность гемодинамики по правой передней мозговой артерии и выраженная недостаточность по вертебробазилярной сосудистой сети с двух сторон.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахицефалических артерий выявило атеросклеротическое поражение последних на экстракраниальном уровне (рис. 2), гемодинамически значимые стенозы в общей и наружной сонных артериях слева и справа, признаки нестабильности атеросклеротических бляшек.

При селективной ангиографии брахицефалических артерий выявлены гемодинамически значимые стенозы обеих внутренних сонных артерий с двух сторон (рис. 3).

С учетом результатов обследования больному предложена операция стентирования левой внутренней сонной артерии, которая была успешно проведена 15.07.2008 г. Контрольная ангиография: стеноз ликвидирован, кровоток компенсирован. Спустя месяц проведена аналогичная операция на правой внутренней сонной артерии. В результате хирургического лечения был восстановлен

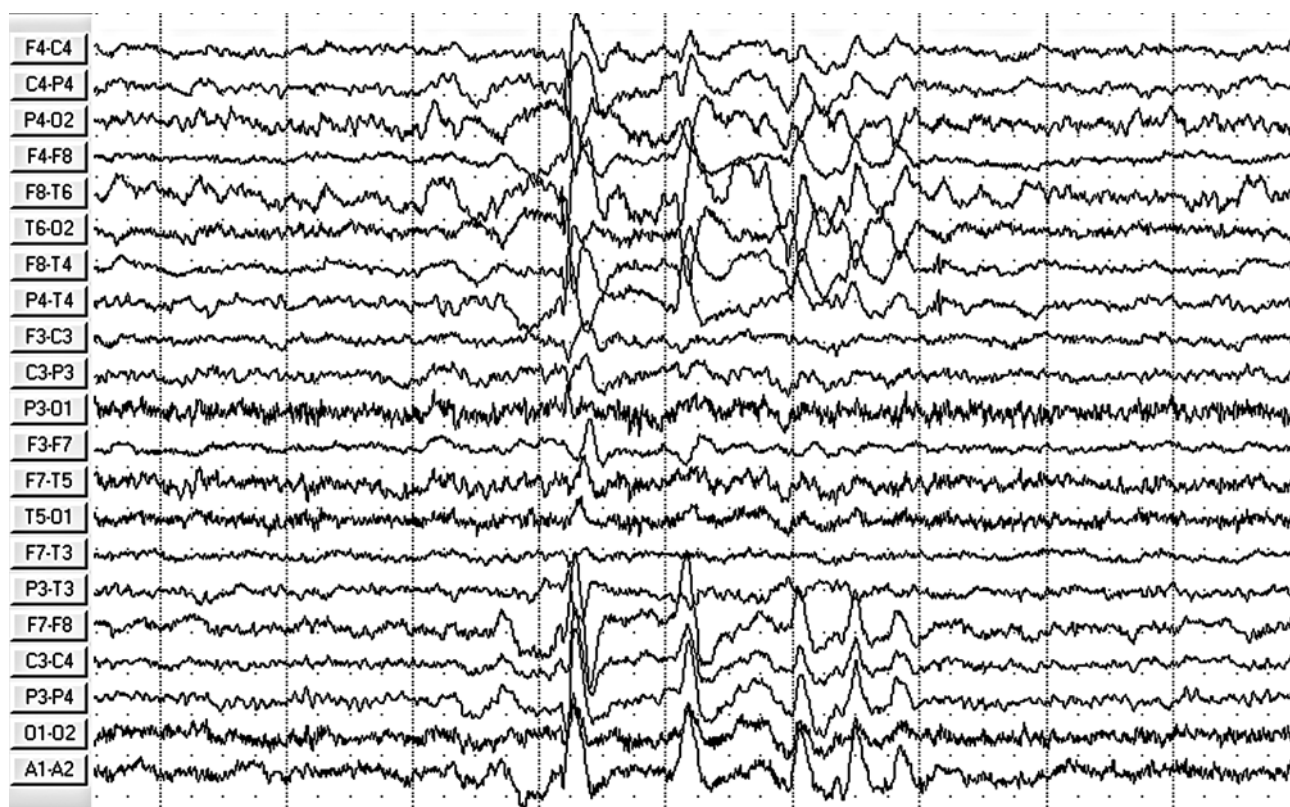


Рис. 1. ЭЭГ больного К., 67 лет. На фоне дезорганизованного ритма вспышки высокоамплитудной МВ-активности в проекции очага постинсультного размягчения в правой лобно-височно-теменной области

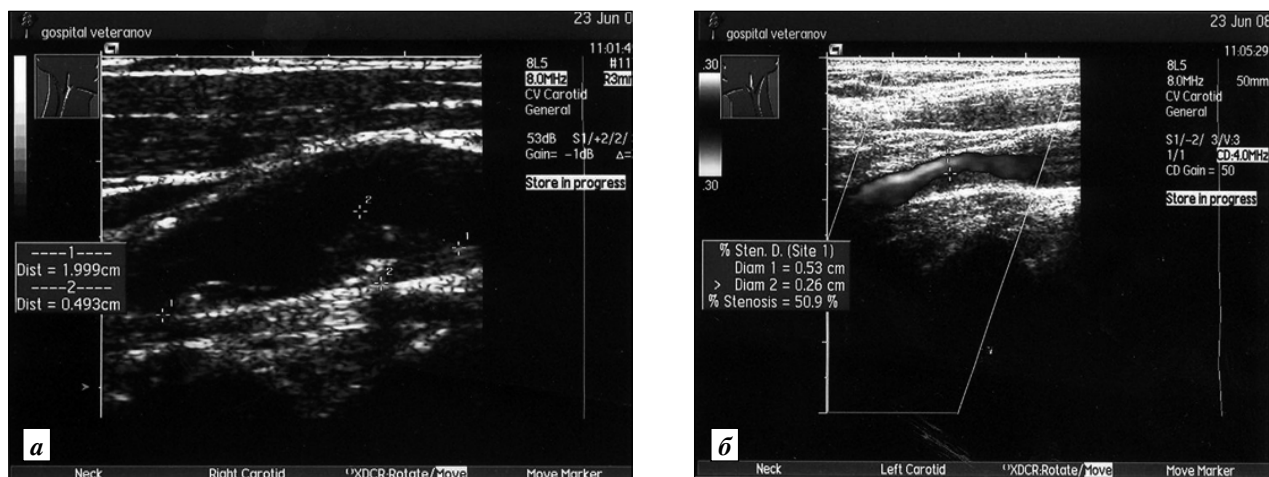


Рис. 2. Атеросклеротическое поражение брахицефалических артерий на экстракраниальном уровне. Гемодинамически значимые стенозы в общей и наружной сонных артериях слева (а) и справа (б); признаки нестабильности атеросклеротических бляшек с обеих сторон

кровотоков по обеим внутренним сонным артериям (рис. 4).

Все это время больной принимал Трилептал 1200 мг/сут, Актовегин 400 мг/сут внутривенно, гипотензивные препараты (Моноприл 20 мг/сут) под контролем артериального давления и антикоагулянты (Варфарин 4 мг/сут). В течение полугода эпилептических припадков не было, уменьшились головные боли, головокружения, нормализовался сон, увеличилась физическая активность. Увеличился объем смысловой и зрительной памяти, уменьшилась истощаемость, увеличилась работоспособность. На ЭЭГ уже спустя 4 мес

также отмечено снижение амплитуды и степени распространенности МВ-активности в правой задневисочной области и уменьшение количества генерализованных вспышек (рис. 5).

Таким образом, при постановке диагноза ишемический инсульт у пожилых пациентов необходимо помнить о возможности дебюта эпилепсии с простыми и сложными парциальными или генерализованными судорожными пароксизмами, для которых характерен постиктальный моторный дефицит.

Хочется обратить внимание на то, что подобные диагностические ошибки типичны, когда речь

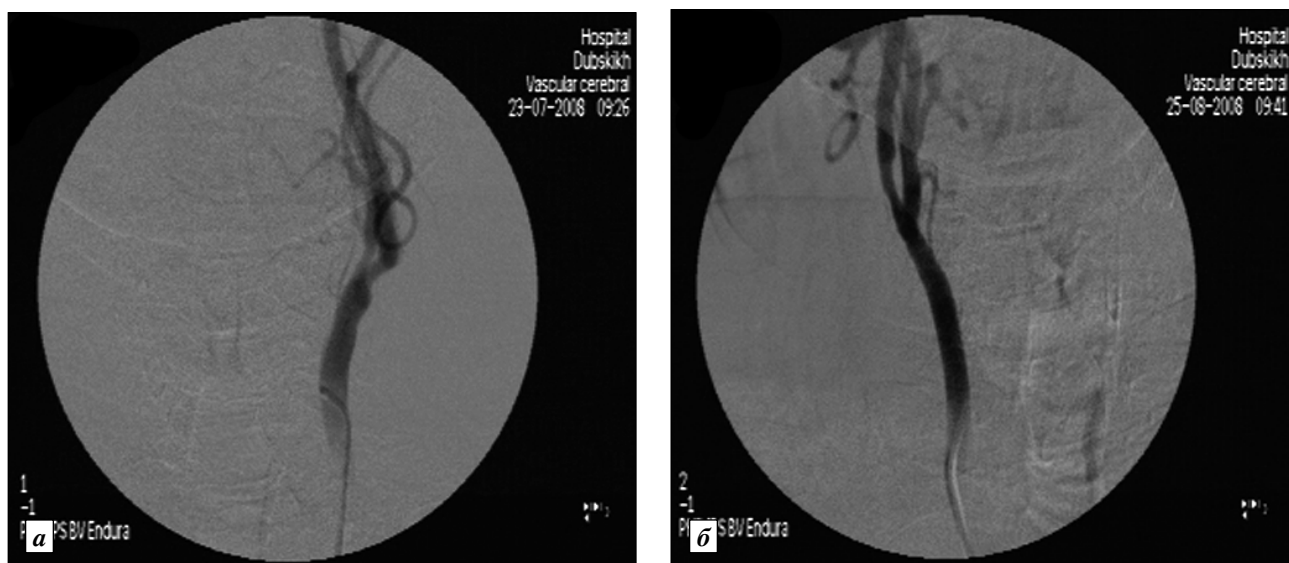


Рис. 3. Селективная ангиография: гемодинамически значимый стеноз левой (а) и правой (б) внутренних сонных артерий



Рис. 4. Восстановление магистрального кровотока после стентирования левой (а) и правой (б) внутренних сонных артерий

идет о диагностике эпилепсии у лиц пожилого возраста. В тех случаях, когда нет яркой клинической картины генерализованного судорожного эпилептического припадка с потерей сознания, судорогами и прикусом языка, больные эпилепсией длительное время наблюдаются с диагнозом разных цереброваскулярных расстройств и не получают противоэпилептических препаратов. Особенности трудности возникают при диагностике «малых» бессудорожных припадков, и такие малозаметные симптомы, как кратковременное отключение сознания, застывший взгляд, остановка речи считают обычным проявлением старости.

У пожилых больных эпилепсией необходимо в полном объеме проводить комплексную диагностику состояния церебральной гемодинамики для выявления степени и особенности течения цереброваскулярной болезни, так как часто эти два патологических процесса идут параллельно, взаимно отягощая друг друга, что согласуется с данными ряда исследователей [3, 4, 8]. Воздействуя на одну сторону данной патологической системы, в данном случае нормализуя церебральную гемодинамику, мы получаем ремиссию эпилептического процесса в сочетании с положительной динамикой на ЭЭГ.

При наличии в анамнезе двух и более эпилептических приступов необходимо назначение противоэпилептических препаратов, поскольку в данной возрастной группе высок риск тяжелых травм и летальных исходов во время приступа [2, 5, 13]. В качестве противоэпилептических препаратов у

пожилых пациентов предпочтительно использовать более современные оригинальные препараты, так как такие большие особенно чувствительны к качеству лекарств. Актуальна проблема лекарственного взаимодействия и влияния противоэпилептических препаратов на систему микросомальных ферментов печени, так как пожилые пациенты одновременно принимают не менее 3–4 наименований лекарственных средств. В проведенном исследовании [9–11], помимо традиционных антиконвульсантов, вальпроатов и Карбамазепина, хорошо зарекомендовал себя Окскарбазепин (Трилептал). Выбор в качестве противоэпилептического препарата Трилептала был обусловлен симптоматическим характером эпилепсии у данного контингента больных. Трилептал, в отличие от своего предшественника Финлепсина, не вызывает индукцию печеночных ферментов, поэтому лучше переносится пожилыми пациентами и имеет более постоянную концентрацию препарата в крови [9–11, 13]. В нашем исследовании принимали Трилептал в качестве монотерапии 17 (34,7%) пациентов. На фоне лечения этим препаратом удалось добиться ремиссии эпилептических припадков в течение 3–9 мес у 11 (58,8%) пациентов, редукция приступов более чем на 50% была отмечена у 5 больных.

Выводы

В патогенезе эпилепсии у пожилых пациентов характерно сочетанное участие нескольких фак-

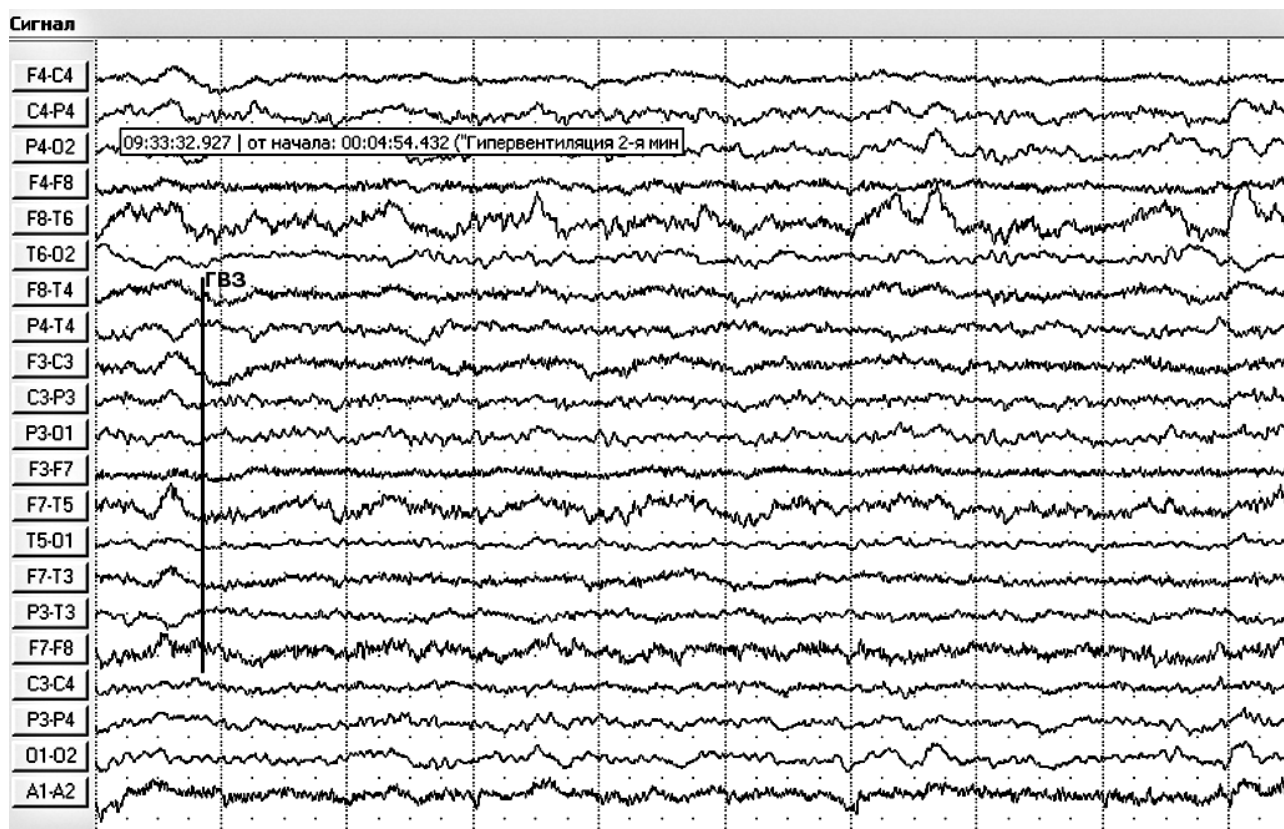


Рис. 5. ЭЭГ больного К. (67 лет) через 4 мес после начала лечения: нормализация фоновой биоэлектрической активности нейронов головного мозга в пределах возрастной нормы

торов. Судорожная предрасположенность у таких пациентов отражает не врожденные или конституциональные факторы, как это бывает у молодых больных, а является результатом влияния на головной мозг разных вредных экзогенных факторов на протяжении всего постнатального онтогенеза, чаще всего это травмы мозга. Триггером эпилептического процесса является острая или хроническая цереброваскулярная патология. Чем больше патологических факторов воздействовало на головной мозг в течение всей жизни, тем тяжелее течение эпилепсии.

У пожилых больных в клинической картине эпилепсии преобладают сложные парциальные припадки, протекающие в одной четверти случаев с вторичной генерализацией. Дифференциальная диагностика таких припадков и транзиторных ишемических атак в вертебробазилярном бассейне сложна, но возможна с использованием данных анамнеза и дополнительных методов инструментального обследования — ЭЭГ, нейровизуализации, доплеросонографии, ангиографии и др.

В целом, эпилепсия у пожилых пациентов протекает доброкачественно, при стабилизации

церебральной гемодинамики не наблюдается развития эпилептической деменции, а при правильно подобранной терапии полная ремиссия припадков встречается даже чаще, чем у молодых пациентов. Хирургическое лечение пожилых больных проводится редко, хотя возможен его позитивный эффект при использовании интраоперационных систем защиты от дистальной эмболии [17, 18].

Литература

1. Базилевич С. Н., Одинак М. М., Дыскин Д. Е. и др. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереброваскулярных заболеваниях // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 2. С. 33–39.
2. Браун Т., Холмс Г. Эпилепсия: Клинич. рук-во. М., 2006.
3. Гехт А. Б., Гусев Е. И. Эпилепсия у пожилых больных и особенности ее лечения // Фарматека. 2001. № 1. С. 65–70.
4. Гехт А. Б., Меликян Э. Г., Дзугаева Ф. К. и др. Фармакотерапия эпилепсии у больных пожилого возраста // Журн. неврол. и психиатр. 2001. № 6. С. 45–53.
5. Зенков Л. П. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: Медпресс-информ, 2007.
6. Зенков Л. П., Притыко А. Г. Фармакорезистентные эпилепсии. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
7. Каймовский И. Л., Гехт А. Б., Лебедева А. Б. и др. Эпилептические приступы у больных инсультом: факторы риска и механизмы развития // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 2. С. 29–32.

8. Квасов В. Т., Абдулина О. В. Эпилепсия у пожилых // *Клин. геронтол.* 2005. № 8. С. 31–36.
9. Кирилловских О. Н., Шершевер А. С. Клинико-патогенетические особенности течения эпилепсии у лиц пожилого возраста. Совершенствование помощи больным эпилепсией // II Регион. совещ. специалистов по эпилептологии Свердлов., Челяб., Перм., Тюмен. обл.: Матер. совещ. Екатеринбург, 2008. С. 13.
10. Кирилловских О. Н., Шершевер А. С. Роль острой и хронической церебральной сосудистой недостаточности в патогенезе эпилепсии у лиц пожилого возраста // *Современные вопросы нейрохирургии: Матер. юбил. науч.-практич. конф. Саратов, 2008.* С. 156–160.
11. Кирилловских О. Н., Шершевер А. С., Сорокова Е. В. Особенности этиологии, клинического течения и фармако-терапии у лиц пожилого возраста // VII Поленовские чтения: Тез. науч.-практич. конф. Апрель, 2008. С. 371–372.
12. Перунова Н. Ю. Течение идеопатических генерализованных эпилепсий у пациентов среднего и пожилого возраста // *Журн. неврол. и психиатр.* 2005. № 3. С. 4–6.
13. Соколова Л. В., Калинин В. В. Сравнение эффективности трилептала (окскарбазепин) и карбамазепина при лечении височной эпилепсии // *Журн. неврол. и психиатр.* 2008. № 2. С. 63–67.
14. Annegers J. F., Hauser W. A., Rocca W., Kurland L. T. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984 // *Epilepsia.* 1995. Vol. 36. P. 327–333.
15. Asconape J. J., Penry J. K. Poststroke seizures in the elderly // *Clin. Geriatr. Med.* 1991. Vol. 7. № 3. P. 483–492.
16. Hauser W. A., Kurland L. T. The epidemiology of epilepsy in Roschester, Minnesota: 1935–1967 // *Epilepsia.* 1975. Vol. 16. P. 61–66.
17. Joseph G. J., Goldstein J., Cloft H. et al. Endovascular stenting of atherosclerotic stenosis in a basilar artery after unsuccessful angioplasty // *AJR.* 2000. Vol. 174. P. 383–385.
18. Roubin G. S., Iyer S., Halkin A. et al. Realizing the potential of carotid artery stenting proposed paradigms for patient selection and procedural technique // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 2021–2030.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 141–148

O. N. Kirillovskich¹, A. S. Shershever², A. O. Dubskich¹

PECULIARITIES OF PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND NEW APPROACHES TO TREATMENT OF SYMPTOMATIC EPILEPSY IN THE ELDERLY AND GERIATRIC PATIENTS

¹ Sverdlovsk Region Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905, Russia; e-mail: tborovkova@yandex.ru; ² Ural State Medical Academy, 3 ul. Repina, Yekaterinburg 620028

The purpose of this work was to find out single pathogenetic mechanisms of epilepsy development in elderly patients with chronic brain blood-circulation deficiency. There were results of 49 patients' clinical study aged 64–86, suffering from epilepsy with the disease onset after 60. The correlation between the degree of atherosclerotic lesions of brain vessels and epileptic activity presented in EEG is given in the paper. The clinical example of successful treatment of hemodynamic-valuable stenosis of carotic artery in patients with symptomatic post-stroke epilepsy is supplied. The question of drug etiopathogenic treatment and anti-convulsant application in elderly patients is discussed.

Key words: *symptomatic epilepsy, cerebrovascular disease, elderly and geriatric patients, stenting, anti-convulsants*

Л. Ю. Варавина¹, К. И. Процаев¹, А. Н. Ильницкий², Д. С. Медведев³, К. В. Перельгин⁴

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ БОЛЬНЫМ С ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ Белгородский государственный университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: prashchayeu@mail.ru; ² Полоцкий государственный университет, 21440 Беларусь, Новополоцк, ул. Блохина, 27; e-mail: ilnitski@tut.by; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: wrach73@mail.ru; ⁴ Военно-медицинская академия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: perelygin@mail.ru

В статье изложены критерии оценки качества стационарной помощи пожилым пациентам с оториноларингологической патологией, разработанные авторами на примере анализа 708 случаев, и их научное обоснование. Описаны критерии эффективности, адекватности помощи и удовлетворенности ею пожилых пациентов.

Ключевые слова: *пожилой возраст, качество медицинской помощи, оториноларингология*

В настоящее время государственная политика в области организации медицинской помощи направлена на создание системы контроля качества, объема, доступности, своевременности и преемственности лечебно-диагностических мероприятий. Ориентацию отечественного здравоохранения на качественные конечные результаты деятельности подтверждают и работы известных организаторов здравоохранения [3, 5–7]. Вышеизложенное требует наличия адекватных механизмов оценки работы разных составляющих системы здравоохранения.

Особо актуальным направлением для повышения эффективности здравоохранения является дальнейшее развитие геронтологии и гериатрии [8, 9]. Среди заболеваний, характерных для пожилого возраста, значимое место занимает оториноларингологическая (ЛОР) патология, которая в пожилом возрасте имеет специфику диагностики, лечения и реабилитации, отягощает сопутствующую соматическую патологию, и наоборот. За последние годы сформировалась нормативная база ЛОР-службы. Вместе с тем, до сих пор не решен ряд организационно-методических вопросов, касающихся разработки единых научно обоснованных критериев оценки качества ЛОР-помощи пожилым пациентам [2]. Это определяет актуальность системных исследований по изучению процесса

формирования качества ЛОР-помощи пациентам пожилого возраста и определения критериев ее результативности. Настоящую статью мы посвятили изучению стационарной помощи пожилым пациентам с ЛОР-патологией.

Цель настоящего исследования — разработка и обоснование медико-организационных критериев качества стационарной помощи пожилым пациентам с ЛОР-патологией.

Материалы и методы

Изучено 708 случаев стационарной ЛОР-помощи пациентам пожилого возраста от 60 до 73 лет (средний возраст 65,2±3,4 года; мужчин — 302, женщин — 406). Все случаи были подвергнуты высококвалифицированной независимой экспертизе. Также проводился опрос пожилых пациентов об их удовлетворенности полученной помощью. Сбор базовой информации, экспертизу медицинских технологий (МТ) и опрос пациентов проводили по специально разработанным оригинальным «Схемам изучения качества оториноларингологической помощи пациентам пожилого возраста» [2]. Под МТ мы понимаем динамически взаимосвязанное клиническое, лабораторное, инструментальное, функционально-диагностическое, лекарственное, немедикаментозное, реабилитационное, организационно-методическое обеспечение лечебно-диагностического процесса, представляющее собой определенный набор и последовательность законченных действий (операций) и процедур (сумм операций) [5]. Всего было получено более 176 000 единиц информации, характеризующей применяемые МТ, проведена их компьютерная математико-статистическая обработка.

В качестве основного математико-статистического метода был выбран метод Аптона [1], то есть анализ полученных данных в терминах таблиц сопряженности. Оценку проводили путем построения и анализа связи и независимости в таблицах сопряженности «2×2» (исследовали разные пары переменных и определяли связь между ними). В ряде случаев проводили рейтинг-шкалирование признаков по значению ρ [4].

Результаты и обсуждение

Качество МТ, применяемых при стационарной помощи пожилым пациентам с ЛОР-патологией, представляет собой, по нашему мнению, сочетание достигнутых в ходе оказания помощи эффективности, адекватности, а также удовлетворенности пациентов.

Эффективность МТ, используемых в ЛОР-практике, — это достижение соответствующих медицинских (улучшение в состоянии здоровья), медико-социальных (восстановление трудоспособности для работающих пенсионеров), социальных (улучшение качества жизни) и экономических (предотвращение затрат, связанных с усугублением нетрудоспособности у работающих пенсионеров, инвалидизацией) факторов. Эффективность МТ оценивали по четырехуровневой шкале как «отличную», «хорошую», «удовлетворительную» и «неудовлетворительную». Определяли взаимосвязь разных степеней эффективности МТ и их влияния на результаты пребывания пациентов в стационаре, определенные экспертным путем. Выявлены следующие достоверно значимые сопряженности: МТ, эффективность которых была признана отличной,

содействовали выздоровлению, восстановлению нарушенных функций ($\rho < 0,01$), повышению качества жизни ($\rho < 0,05$); МТ, эффективность которых была признана хорошей, также содействовали выздоровлению, восстановлению нарушенных функций ($\rho < 0,05$). МТ с удовлетворительной эффективностью не оказывали влияния на процессы выздоровления и восстановления нарушенных функций, а также на изменение качества жизни ($\rho < 0,05$). МТ с неудовлетворительной эффективностью препятствовали процессу выздоровления и восстановления нарушенных функций ($\rho < 0,01$), не влияли на улучшение качества жизни ($\rho < 0,05$). Таким образом, эффективность МТ в гериатрической ЛОР-практике непосредственно связана с тем вкладом, который вносит медицинская помощь в восстановление здоровья и медико-социальных показателей функционирования пожилого человека (табл. 1).

Помимо изложенного, изучали адекватность МТ. Под адекватностью МТ мы понимаем соответствие осуществляемых в конкретной ситуации мероприятий сложившимся общепринятым подходам к действиям в подобных случаях. Градации для определения адекватности МТ были следующие: «полная адекватность», «частичная адекватность», «неадекватность». Изучение сопряженностей между разными степенями эффективности и адекватности МТ показало, что адекватность МТ во многом предопределяет их эффективность. Так, применение неадекватных МТ сопряжено с их неудовлетворительной ($\rho < 0,001$) и удовлетворительной ($\rho < 0,05$) эффективностью, применение частично адекватных технологий сопряжено с удовлетворительной эффективностью ($\rho < 0,05$),

Таблица 1

Рейтинг-шкалы характеристик разных степеней эффективности стационарной гериатрической ЛОР-помощи

Степень эффективности	Рейтинг	Характеристика	ρ
Отличная	1	Содействие выздоровлению	0,0038
	2	Содействие восстановлению нарушенных функций	0,0087
	3	Содействие улучшению качества жизни	0,0458
Хорошая	1	Содействие выздоровлению	0,0401
	2	Содействие восстановлению нарушенных функций	0,0460
Удовлетворительная	1	Препятствие восстановлению нарушенных функций	0,0349
	2	Препятствие восстановлению здоровья	0,0412
	3	Отсутствие позитивного влияния на качество жизни	0,0417
Неудовлетворительная	1	Препятствие восстановлению нарушенных функций	0,0086
	2	Препятствие восстановлению здоровья	0,0092
	3	Отсутствие позитивного влияния на качество жизни	0,0040

применение адекватных технологий сопряжено с хорошей ($p < 0,05$) и отличной ($p < 0,01$) эффективностью.

Представляют интерес результаты изучения сопряженности между разными степенями адекватности применяемых МТ и их характеристиками (табл. 2).

Также проанализирована взаимосвязь удовлетворенности пожилых пациентов полученной стационарной ЛОР-помощью в целом и отдельными ее компонентами. Определены позиции, характеризующие удовлетворенность пожилых пациентов

стационарной ЛОР-помощью. Результаты представлены в табл. 3.

Следует подчеркнуть, что по таким компонентам стационарной ЛОР-помощи, как «первичный осмотр пациента», «осмотр перед операцией» и «обезболивание», степень удовлетворенности пациентов достоверно совпадает с экспертной оценкой этих этапов помощи ($p < 0,05$).

В результате изучения позиций, определяющих разные компоненты качества стационарной гериатрической ЛОР-помощи, было выделено че-

Таблица 2

Рейтинг-шкалы характеристик разных степеней адекватности стационарной гериатрической ЛОР-помощи

Степень адекватности	Рейтинг	Характеристика	<i>p</i>
Полная	1	Полный первичный осмотр	0,0002
	2	Полный предоперационный осмотр	0,0002
	3	Соблюдение технологии предоперационного обследования	0,0003
	4	Своевременный первичный осмотр	0,0007
	5	Правильная хирургическая тактика	0,0007
	6	Правильная тактика по обезболиванию	0,0012
	7	Своевременный предоперационный осмотр	0,0014
	8	Обеспечение консультации врачом-терапевтом	0,0134
	9	Правильная послеоперационная тактика	0,0178
	10	Полный послеоперационный осмотр	0,0190
	11	Своевременный послеоперационный осмотр	0,0238
	12	Обеспечение консультации терапевтом (при необходимости)	0,0374
	13	Обеспечение консультации заведующего отделением	0,0402
Частичная	1	Неполный предоперационный осмотр	0,0106
	2	Неполный послеоперационный осмотр	0,0168
	3	Несвоевременный предоперационный осмотр	0,0224
	4	Неполный первичный осмотр	0,0239
	5	Несвоевременный первичный осмотр	0,0351
	6	Неполный осмотр при выписке	0,0382
	7	Отсутствие осмотра врачом-терапевтом	0,0411
Неадекватность	1	Неправильная хирургическая тактика	0,0001
	2	Неполный предоперационный осмотр	0,0008
	3	Несоблюдение технологии предоперационного обследования	0,0012
	4	Несвоевременный первичный осмотр	0,0018
	5	Неполный первичный осмотр	0,0019
	6	Неправильная тактика по обезболиванию	0,0116
	7	Несвоевременный первичный осмотр	0,0122
	8	Отсутствие консультации врачом-анестезиологом	0,0149
	9	Неправильная послеоперационная тактика	0,0160
	10	Неполный первичный осмотр	0,0371
	11	Несвоевременный послеоперационный осмотр	0,0418
	12	Неполный предоперационный осмотр	0,0428

Рейтинг-шкала характеристик удовлетворенности пациентов стационарной гериатрической ЛОР-помощью

Рейтинг	Характеристика удовлетворенности	<i>p</i>
1	первичным осмотром	0,0048
2	продолжительностью первичного осмотра	0,0078
3	беседой с врачом перед операцией	0,0095
4	предоперационным осмотром	0,0098
5	послеоперационным осмотром	0,0123
6	обезболиванием	0,0147
7	продолжительностью послеоперационного осмотра	0,0161
8	продолжительностью беседы с врачом перед операцией	0,0189
9	осмотром при выписке	0,0226
10	возможностью свободного выбора врача	0,0229
11	продолжительностью предоперационного осмотра	0,0231
12	осмотром заведующим отделением	0,0268
13	продолжительностью осмотра при выписке	0,0285
14	беседой с врачом при поступлении	0,0367
15	продолжительностью беседы с врачом при поступлении	0,0388
16	беседой с врачом после операции	0,0389
17	продолжительностью беседы с врачом при выписке	0,0401
18	операцией	0,0404
19	беседой с врачом при выписке	0,0451
20	продолжительностью беседы с врачом после операции	0,0462

тыре группы критериев ее качества для изучения медико-организационного мониторинга.

Первая группа — это критерии, отражающие адекватность применяемых МТ. Они позволяют оценить соблюдение ЛОР-врачом МТ на разных этапах помощи. В эту группу вошли следующие критерии: полнота первичного осмотра, его своевременность; полнота, своевременность и обоснованность лабораторного, инструментального и консультативного обследования пожилого пациента перед операцией; обеспечение консультации пациента заведующим отделением; обеспечение консультации пациента врачом-терапевтом; обеспечение консультации пациента врачом-анестезиологом (при необходимости); наличие и контроль выполнения коррекции нарушений, вызванных сопутствующей патологией, в предоперационном периоде; адекватность премедикации; адекватность хирургической тактики; адекватность обезболивания; полнота осмотра после операции; правильность послеоперационной тактики; полнота осмотра перед выпиской; качество ведения медицинской документации.

Вторую группу критериев составили оценки эффективности применяемых МТ, характеризую-

щие влияние использованных оториноларингологических технологий на исход заболевания, восстановление нарушенных функций, трудоспособности (для работающих пенсионеров), качество жизни.

Третья группа — это критерии, отражающие соответствие состояния пациента после операции и при выписке из стационара должному при данной основной и сопутствующей патологии.

Четвертую группу составили критерии удовлетворенности пожилых пациентов стационарной ЛОР-помощью: удовлетворенность характером, продолжительностью осмотра при поступлении в стационар, перед операцией, после операции и при выписке; удовлетворенность характером, продолжительностью беседы с врачом при поступлении в стационар, перед операцией, после операции и при выписке; удовлетворенность операцией; удовлетворенность обезболиванием во время операции; удовлетворенность осмотром заведующим отделением; удовлетворенность беседой с заведующим отделением; наличие у пациента свободного выбора ЛОР-врача.

Оценку гериатрической стационарной ЛОР-помощи по критериям, отражающим адекватность,

эффективность помощи и состояние здоровья пациента, может осуществлять заведующий отделением либо другие эксперты. Кроме того, в стационарных ЛОР-отделениях целесообразно вести регулярный учет удовлетворенности пожилых пациентов по критериям, ее характеризующим, путем использования специальных опросников или анкет.

Выводы

Научно обоснованная разработанная система критериев качества гериатрической стационарной ЛОР-помощи включает четыре группы критериев: адекватности; эффективности; оценки состояния здоровья пациентов; удовлетворенности пациентов.

Разработанная система критериев качества стационарной гериатрической ЛОР-помощи позволяет оценить основные компоненты применяемых в ЛОР-практике МТ (то есть их адекватность и эффективность, а также удовлетворенность пациентов) как в целом, так и на отдельных ее этапах.

Использование разработанных критериев качества стационарной ЛОР-помощи пожилым пациентам в процессе медико-организационного мониторинга позволяет выявлять те компоненты, за счет которых происходит снижение качества, что

дает возможность оперативно определять способы и пути оптимизации применяемых в ЛОР-практике медицинских технологий.

Литература

1. Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности (пер. с англ. Н. Ю. Адлера). М.: Финансы и статистика, 1982.
2. Варавина Л. Ю., Прощаев К. И. Схемы изучения качества оториноларингологической помощи пациентам пожилого возраста // Белгород: БелГУ, 2007.
3. Вишняков Н. И., Стожаров В. В., Муратова Е. Ю. Три звена системы контроля качества медицинской помощи // Экономика здравоохран. 1997. № 2. С. 26–28.
4. Глушанко В. С. Теоретические, социально-гигиенические и организационные проблемы пограничных нервнопсихических расстройств: Автореф. дис. докт. мед. наук. Витебский гос. мед. ин-т, НИИ соц. гигиены и орг. здравоохран. им. Н. А. Семашко. М., 1991.
5. Колосова Т. В., Глушанко В. С. Медико-организационные резервы повышения эффективности медицинских технологий: Метод. рекомендации. Витебск: ВГМИ, 1997.
6. Максимова Т. М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. М.: ПЕР СЭ, 2002.
7. Низамов И. Г. Размышления о низкой результативности управления здравоохранением // Проблемы соц. гигиены и ист. медицины. 1996. № 2. С. 33–35.
8. Elon R. D. Perspectives on the future of geriatric medicine // J. Amer. Med. Dir. Assoc. 2006. № 3. P. 197–200.
9. Rejeski W. J., Brawley L. R. Functional health: innovations in research on physical activity with older adults // Med. Sci. Sports Exerc. 2006. № 38. P. 93–99.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 149–153

L. Yu. Varavina¹, K. I. Prashchayeu¹, A. N. Ilnitski², D. S. Medvedev³, K. V. Perelygin⁴

THE CRITERIA OF QUALITY OF HOSPITAL AID FOR AGED PATIENTS WITH OTORHINOLARYNGOLOGIC PATHOLOGY

¹Belgorod State University, 85 pr. Pobedy, Belgorod 308015; e-mail: prashchayeu@yandex.ru; ²Polotsk State University, 27 ul. Blokhina, Novopolotsk 21440, Belarus; e-mail: ilnitski@tut.by; ³St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110; e-mail: wrach73@mail.ru;

⁴Military Medical Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail perelygin@mail.ru

This article presents data about criteria of quality of hospital aid for aged patients with otorhinolaryngologic pathology worked out by the authors basing on analyses of 708 cases. The criteria of effectiveness, adequacy and satisfaction of aged patients are described.

Key words: aged patients, quality of medical aid, otorhinolaryngology

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).

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

2010 • ТОМ 23, № 1