

**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, № 2

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, № 2

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. Горшунова | (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. № 2. 164 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.

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

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 01.08.2010 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 20,5.

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>Анисимов В. Н., Михальский А. И., Новосельцев В. Н., Романюха А. А., Яшин А. И.</i> Основные принципы построения многостадийной многоуровневой математической модели старения</p> | 163 | <p><i>Anisimov V. N., Mikhalski A. I., Novoseltsev V. N., Romanyukha A. A., Yashin A. I.,</i> Basic principles of creation of multilevel multystage mathematical model of aging</p> |
| <p><i>Трубицын А. Г.</i> Механизм фенотипа: 2. Лимит Хейфлика предопределяется запрограммированным снижением уровня биоэнергетики</p> | 168 | <p><i>Trubitsin A. G.</i> The mechanism of phenoptosis: 2. Hayflick limit is caused by the programmed attenuation of bioenergetics</p> |
| <p><i>Гладышев Г. П.</i> О термодинамической теории эволюции и старения живых существ</p> | 175 | <p><i>Gladyshev G.P.</i> On thermodynamic theory of biological evolution and aging of living beings</p> |
| <p><i>Попов И. Ю., Ковалёв Д. Н.</i> Обстоятельства долгожительства летучих мышей (в связи с материалами исследований на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области)</p> | 179 | <p><i>Popov I. Yu., Kovalev D. N.</i> Circumstances of the longevity of bats (based on the studies of bats over the territory around Saint-Petersburg)</p> |
| <p><i>Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А.</i> Ограничение диеты увеличивает продолжительность жизни у стерильных и нестерильных самок <i>D. melanogaster</i>: системный анализ</p> | 186 | <p><i>Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A.</i> Caloric restriction increases life span in sterile and non-sterile <i>D. melanogaster</i> females: system analysis</p> |
| <p><i>Прокopenko Н. А.</i> Изменение состояния здоровья человека на протяжении жизненного цикла и роль лечебно-профилактической помощи в выявлении заболеваний</p> | 196 | <p><i>Prokopenko N. A.</i> Change of the human health throughout life cycle and the role of medical-preventive aid in detecting diseases</p> |
| <p><i>Ильницкий А. Н., Прощаев К. И., Жернакова Н. И., Сovenko Г. Н., Алтухов А. А., Аксенов Д. В., Медведев Д. С., Зарадей И. И., Сафонов И. С.</i> Нейроиммуноэндокринные механизмы протективных эффектов медицинской реабилитации у пожилых больных</p> | 204 | <p><i>Ilnitski A. N., Prashchayeu K. I., Zhernakova N. I., Sovenko G. N., Altuchov A. A., Aksjonov D. V., Medvedev D. S., Zaradej I. I., Safonov I. S.</i> Neuroimmunoendocrinic mechanisms of protective effects of medical rehabilitation in elderly patients</p> |
| <p><i>Дурнова А. О., Полякова В. О., Пальченко Н. А.</i> Возрастные особенности иммунокомпетентных клеток плаценты женщины при сахарном диабете</p> | 208 | <p><i>Durnova A. O., Polyakova V. O., Palchenko N. A.</i> Age-related features in immunocompetent cells of human placenta associated with diabetes mellitus</p> |
| <p><i>Бутакова С. С., Ноздрачёв А. Д.</i> Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у крыс разного возраста и пола</p> | 213 | <p><i>Butakova S. S., Nozdrachev A. D.</i> Calcitonin effect on the type of alimentary hyperglycemia in rats of different age and sex</p> |
| <p><i>Белый В. А., Печникова А. А., Кочева Л. С., Москалёв А. А., Карманов А. П.</i> Лигнины родиолы розовой и серпухи венценосной: особенности химической структуры и антиоксидантные свойства</p> | 221 | <p><i>Beliy V. A., Pechnikova A. A., Kocheva L. S., Moskalev A. A., Karmanov A. P.</i> Lignins of rhodiola roseroot and saw-wort: singularities of chemical structure and antioxidant properties</p> |

- | | | |
|--|-----|--|
| <i>Чалисова Н. И., Уртъева С. А., Уртъева Т. А., Бунина А. А., Жекалов А. Н., Смирнов А. В., Концевая Е. А.</i> | 228 | <i>Chalisova N. I., Urteva S. A., Urteva T. A., Bunina A. A., Zhekalov A. N., Smirnov A. V., Kontsevaya E. A.</i> |
| Протекторное влияние аминокислот при действии цитостатика в культуре лимфоидной ткани молодых и старых крыс | | The protective effect of the amino acids by the cytostatic action on the rat lymphoid tissue culture |
| <i>Муралёва Н. А., Садовой М. А., Колосова Н. Г.</i> Особенности развития остеопороза у преждевременно стареющих крыс OXYS | 233 | <i>Muraleva N. A., Sadovoy M. A., Kolosova N. G.</i> Features of development of osteoporosis in prematurely growing OXYS rats |
| <i>Вебер П., Мелузинова Х., Кубесова Х., Амбросова П., Полкарова В., Сейкова П., Серна М.</i> Диабет I типа и аутоиммунный диабет в пожилом возрасте — наличие аллелей HLA-DRB*03 и DRB*04 в разных возрастных группах диабетиков | 243 | <i>Weber P., Meluzínová H., Kubešová H., Ambrošová P., Polcarová V., Cejkova P., Cerna M.</i> Type diabetes and LADA — occurrence of HLA-DRB*03 and DRB*04 alleles in two age different groups of diabetics |
| <i>Джогерст Дж. Дж., Фролова Е. В., Дубикайтис Т. А.</i> Депрессия в позднем периоде жизни: представления о заболевании пожилых жителей Санкт-Петербурга | 249 | <i>Jogerst G. J., Frolova E. V., Dubikaytis T. A.</i> Late-life depression: perceptions of older adults in St. Petersburg |
| <i>Котельников Г. П., Пятин В. Ф., Булгакова С. В., Широлапов И. В.</i> Равноускоренный тренинг увеличивает минеральную плотность костной ткани и сывороточную концентрацию остеокальцина у женщин пожилого возраста | 257 | <i>Kotelnikov G. P., Pyatin V. F., Bulgakova S. V., Shirolapov I. V.</i> Whole body vibration (acceleration) training increases bone mineral density and serum levels of osteocalcin in elderly women |
| <i>Евстратова Л. В., Арьев А. Л., Азин А. Л., Овсянникова Н. А., Козина Л. С.</i> Электрофизиологическая характеристика функционального состояния мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС | 263 | <i>Evstratova L. V., Ariev A. L., Azin A. L., Ovsyannikova N. A., Kozina L. S.</i> The electrophysiological characteristic of the brain functional status in liquidators of the Chernobyl accident |
| <i>Рябов С. И., Арьев А. Л., Рябова Т. С., Ракитянская И. А.</i> Возрастные особенности мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита | 269 | <i>Ryabov S. I., Ariev A. L., Ryabova T. S., Rakityanskaya I. A.</i> Age features of the mesangial proliferative glomerulonephritis |
| <i>Яковлев В. В.</i> Факторы риска и особенности течения первичного и повторного инфаркта миокарда у мужчин пожилого и старческого возраста | 274 | <i>Yakovlev V. V.</i> Risk factors and features of the course of a primary and recurrent heart attack of the myocardium in elderly and senile men |
| <i>Васильева Л. В., Лакхин Д. И.</i> Эффективность Аторвастатина (Липтонорма) в отношении показателей липидного спектра крови у больных с метаболическим синдромом | 281 | <i>Vasilieva L. V., Lakhin D. I.</i> Efficiency of Atorvastatin (Liptonorm) concerning indicators of the lipid spectrum of blood in patients with the metabolic syndrome |
| <i>Кондурцев В. А., Захарова Н. О., Фёдорова О. И., Селезнёв А. В.</i> Компьютерная морфометрия клеток периферической крови у больных пневмонией различного возраста | 285 | <i>Kondurtsev V. A., Zaharova N. O., Fyodorova O. I., Seleznyov A. V.</i> Computer morphometry of peripheral blood cells in patients with pneumonia of different age |

| | | |
|--|-----|--|
| <i>Шпрах В. В., Суворова И. А.</i> Постинсультная сосудистая деменция: факторы риска, клинико-нейровизуализационные особенности | 293 | <i>Shprakh V. V., Suvorova I. A.</i> Post-stroke vascular dementia: risk factors and clinic-MRI features |
| <i>Рукавишникова С. А.</i> Современные подходы к коррекции состояний и профилактике раннего старения адаптогенами растительного происхождения | 301 | <i>Rukavishnikova S. A.</i> Modern approaches to correction of extreme conditions and preventive maintenance of early aging with help of the phytoadaptogenes |
| <i>Мендель О. И., Наумов А. В., Вёрткин А. Л., Алексеева Л. И., Шамуилова М. М., Лучихина Л. В.</i> Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи | 304 | <i>Mendel O. I., Naumov A. V., Vertkin A. L., Alekseeva L. I., Shamuilova M. M., Luchihina L. V.</i> Osteoarthritis and cardiovascular pathology in older persons: clinical and pathogenetic relationship |
| <i>Яковлев А. А., Рукавишникова С. А., Трофимова С. В.</i> Опыт определения мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста | 314 | <i>Yakovlev A. A., Rukavishnikova S. A., Trofimova S. V.</i> Experience of definition of brain natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic heart failure of elderly and senile age |

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 повторов.

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.

В. Н. Анисимов¹, А. И. Михальский², В. Н. Новосельцев², А. А. Романюха³, А. И. Яшин⁴

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ МНОГОСТАДИЙНОЙ МНОГОУРОВНЕВОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СТАРЕНИЯ

¹ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2; e-mail: aging@mail.ru; ² Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65; ³ Институт вычислительной математики РАН, 119991 Москва, ул. Губкина, 8; ⁴ Университет Дюка, Дурэм, Северная Каролина, США

Современный уровень знаний о природе старения позволяет подойти к созданию многоуровневой модели многостадийного процесса старения человека с учетом событий, имеющих место при старении организмов на разных уровнях интеграции: молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном. В настоящей статье формулируются основные положения разрабатываемой авторами математической многостадийной модели старения, а также принципы ее построения, подходов к проверке и оценке ее прогностической силы. Выделяются три уровня систем: гомеостатический (организменный), системный и клеточно-молекулярно-генетический. Даются определения нормальной и патологического старения, постулируются принципы взаимодействия систем разного уровня. На примерах проявлений старения на разных уровнях при воздействии факторов, с одной стороны, его ускоряющих (пребывание в условиях постоянного освещения или развитие алиментарного ожирения), а с другой стороны, факторов, препятствующих ускоренному старению (введение Мелатонина и антидиабетического препарата «Метформин»), показаны возможные подходы к использованию модели для прогноза темпа старения и продолжительности здоровой жизни человека и его популяций (живущих в различных условиях окружающей среды или подвергающихся воздействию ускоряющих старение профессиональных факторов) и к оценке эффективности применения тех или иных средств профилактики преждевременного старения.

Ключевые слова: старение, многостадийная модель

В последние годы в многочисленных экспериментах на живых лабораторных объектах (от дрожжей до обезьян) показано, что процессы старения организма могут быть существенно замедлены воздействием на систему тканевых факторов роста, регуляторов энергетических процессов (гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1, инсулин), а также на систему, контролирующую биоритмы (гипоталамус, эпифиз) [2, 3]. С другой стороны, при воздействии ряда факторов окружающей среды и образа жизни (например, пребывания в условиях постоянного освещения или при алиментарном ожирении) наблюдаются многочисленные проявления ускоренного старения [9] (таблица).

При длительном воздействии постоянного освещения, угнетающего циклическую продукцию

эпифизом гормона мелатонина, в организме млекопитающих развивается множество изменений, свидетельствующих об ускоренном старении [2, 12], тогда как введение Мелатонина их предупреждает [8]. При алиментарном ожирении первичной мишенью служит энергетический гомеостат [10], а изменения на более низких уровнях регуляции аналогичны наблюдающимся при воздействии постоянного освещения. Применение антидиабетического препарата «Метформин», повышающего чувствительность тканей к инсулину, увеличивает продолжительность жизни животных, восстанавливает овуляторный цикл у старых крыс [1, 7] и у женщин с синдромом склерокистозных яичников, рассматриваемым как синдром интенсифицированного старения [4].

Большой объем накопленных в настоящее время данных о влиянии Мелатонина, Метформина и многих других средств на продолжительность жизни диктует настоятельную необходимость развития адекватных подходов к их систематизации с учетом динамики возрастных процессов и выявленных экспериментально количественных взаимосвязей, играющих существенную роль при старении человека. Одним из наиболее перспективных направлений, способных внести существенный вклад в решение этих задач, является математическое моделирование процессов, вызывающих возрастные изменения (как благоприятные, так и неблагоприятные), и проведение вычислительных экспериментов с такими моделями [5, 6].

В настоящей статье формулируются основные положения разрабатываемой нами математической модели старения человека, а также принципы ее построения, подходов к проверке и оценке ее прогностической силы. Мы исходим из того, что структурной единицей живых организмов является клетка, а основным принципом работы регулятор-

Проявления старения при воздействии разных модифицирующих факторов

| Показатель | Постоянное освещение | Мелатонин | Алиментарное ожирение | Метформин |
|--|----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| Продолжительность жизни | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Ночной уровень мелатонина в крови | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Репродуктивная функция | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Порог чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Частота ановуляции | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Уровень пролактина в крови | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Дексаметазоновый тест | ↓ | ↑ | ↑ | ? |
| Устойчивость к стрессу | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Физическая выносливость | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Масса тела | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Чувствительность к инсулину | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Толерантность к углеводам | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Уровень холестерина | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Уровень триглицеридов | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Активность T-клеточного иммунитета | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Пролиферативная активность тканей | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Апоптоз в опухолях | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Частота остеопороза | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Генерация активных форм кислорода | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Перекисное окисление липидов | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Активность СОД, каталазы | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Частота повреждений ДНК | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Частота мутаций | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Длина теломер | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Эффективность репарации ДНК | ? | ↑ | ↓ | ↑ |
| Ангиогенез | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Артериальное давление | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Активация онкогенов | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Инактивация антионкогенов | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Экспрессия часовых генов | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Частота метаболического синдрома | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Сахарный диабет II типа | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Гипертоническая болезнь | ↑ | ↓ | ↑ | ? |
| Устойчивость к инфекции | ↓ | ↑ | ↓ | ? |
| Риск рака | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |

Примечание. ↑ — увеличение показателя или улучшение функции; ↓ — снижение показателя или ухудшение функции; ? — данные отсутствуют; СОД — Cu, Zn-супероксиддисмутаза

ных систем организмов — иерархичность их гомеостатических систем.

Иерархические уровни организма, вовлеченные в процесс старения

1. Гомеостатический (организменный) уровень. Поскольку основой развития жизни на

Земле является обеспечение воспроизводства потомства, ключевой системой организма служит репродуктивный гомеостат, тогда как адаптационный и энергетический обеспечивают приспособление организма к изменениям окружающей и внутренней среды организма, его выживание, самосохранение и способность к репродукции. Структура репродуктивного гомеостата включает гипоталамо-

гипофизарно-гонадную систему, регулирующую у женщин циклическую функцию яичников (овуляторный цикл), а также систему контроля биоритмов (супрахиазматическое ядро гипоталамуса, эпифиз). Основным показателем старения репродуктивного гомеостата у женщин является генетически детерминированное наступление менопаузы, а у мужчин — андропауза, не имеющая столь отчетливого, как у женщин, срока наступления и феноменологии. Ритм и амплитуда уровня мелатонина в крови могут служить показателями, характеризующими систему биоритмов.

Структурными компонентами адаптационной и энергетической систем являются нейроэндокринная и иммунная системы. Для оценки старения адаптационной системы можно использовать результаты дексаметазонового теста, свидетельствующего о величине порога гомеостатического торможения гипоталамо-гипофизарного комплекса, устойчивость к стрессу, показатели *T*-клеточного иммунитета. В энергетическом гомеостате показателями, позволяющими судить о его старении, могут быть результаты глюкозотолерантного теста, чувствительность к инсулину [4].

II. Системный уровень. Специализированные функциональные системы (нервная, репродуктивная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, выделительная, опорно-двигательная и т. д.) выполняют вспомогательные функции и обеспечивают жизнедеятельность гомеостатов верхнего уровня. Показатели их старения многочисленны и хорошо изучены. Примерами показателей старения этого уровня могут быть проводимость нервного импульса, когнитивные функции, частота сердечных сокращений, артериальное давление, почечный клиренс, плотность костной ткани и т. д. [11].

III. Клеточно-молекулярно-генетический уровень. Возрастные изменения, развивающиеся в клетках организма, определяют характер и интенсивность проявлений как физиологического, так и патологического их старения. События, развивающиеся в клетках организма, определяют конкретные механизмы старения функциональных систем I—II уровней. Примерами показателей изменений, развивающихся при старении на этом уровне, могут служить экспрессия генов (белков), активность ферментов, уровень мутаций, окислительных повреждений ДНК, эффективность систем репарации, длина теломер, количество старых (пострепликативных) клеток и т. д. Блок-схема иерархических уровней организма представлена на рисунке.

Предлагаемая модель — не только многоуровневая, но и многостадийная. На ранних стадиях старение в системах организма идет так, что функции этих систем не нарушаются. После того, как энергетические ресурсы организма уменьшаются настолько, что какие-то из них начинают снижать уровень функционирования, наступает компенсационная стадия. Системы, обладающие избыточным энергетическим ресурсом, увеличивают свой уровень функционирования, чтобы скомпенсировать снижение уровня других систем. Примером этих процессов является компенсация функции сердечно-сосудистой системы со стороны легочной системы [1]. Когда ресурсов становится мало для такой компенсации, старение «прорывается» на высший уровень. Начинается старение энергетики, адаптации и репродукции.

Постулаты многостадийной модели старения

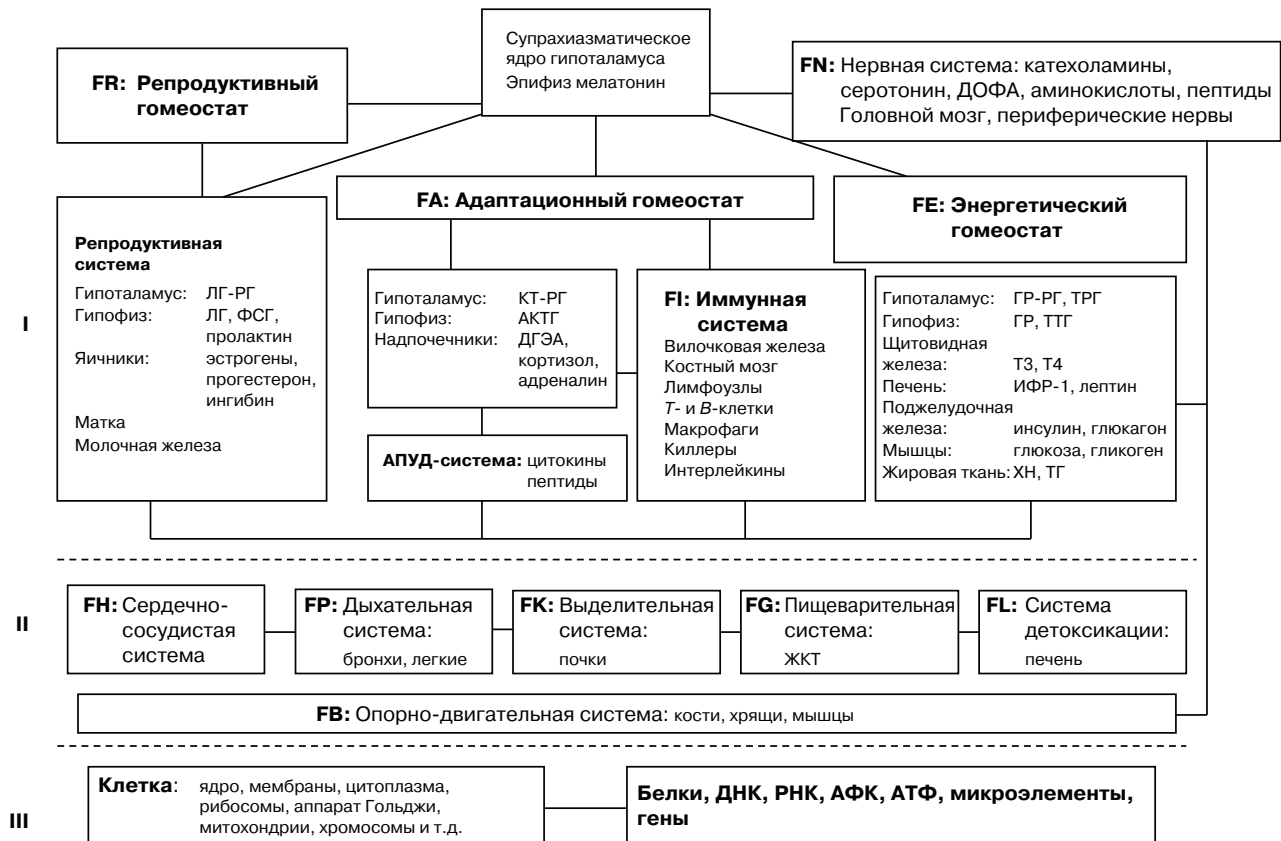
1. Нормальное старение — это старение репродуктивного гомеостата, определяемое трансформацией генетической программы развития в программу старения [4] при сохранении нормальной функции адаптационного и энергетического гомеостатов. Нормальное старение происходит и в системах II—III уровней до тех пор, пока их функционирование не начинает ограничиваться энергетическими показателями и не сказывается на выполнении функции. Появление же ограничения означает начало патологического старения, связанного с возникновением возрастных заболеваний.

2. Патологическое старение определяется стохастическими факторами внешней среды и/или генетическими дефектами в программе развития, сказывающимися после ее завершения. Эти факторы вовлекают в процесс старения структуры всех уровней и вызывают развитие болезней, ассоциированных с возрастом.

3. Возрастные изменения, развивающиеся в гомеостатах I уровня, приводят к сходным изменениям в системах II—III уровней, которые могут возникать независимо и асинхронно.

4. Изменения, развивающиеся с возрастом на более низком уровне, не сразу и необязательно проявляются при старении систем более высокого уровня и имеют определенный порог.

5. Существенным доказательством истинного геропротекторного эффекта какого-либо препарата или воздействия должно служить продление репродуктивного периода жизни особи, средней и максимальной продолжительности жизни при со-



Блок-схема гомеостатических систем организма.

Интенсивность выполнения каждой функции характеризуется соответствующим показателем: репродуктивная функция — *FR*, адаптационная — *FA*, энергетическая — *FE*. Кроме того, введены обозначения функций: нервной системы — *FN*, иммунной — *FI*, сердечно-сосудистой — *FH*, дыхания — *FP*, почек — *FK*, пищеварительной — *FG*, печени — *FL*. В норме все они равны 1, в условиях патологии снижаются от 1 до 0; достижение нулевого уровня отвечает полному прекращению функции

хранении в нормальных пределах функции других структур.

6. Факторы окружающей среды и образа жизни, ускоряющие нормальное старение, действуют на программу развития репродуктивного гомеостата и функцию других гомеостатов I уровня. Факторы, действующие на II–III уровнях, могут вызывать ускоренное старение отдельных органов и систем.

Области применения модели многостадийного старения

В рамках разрабатываемой модели могут быть сделаны прогнозы темпа старения и продолжительности жизни человека и его популяций, живущих в разных условиях окружающей среды и подвергающихся воздействию факторов, ускоряющих или замедляющих процесс старения. Именно в этих аспектах становится очевидной роль математиче-

ского моделирования как технологии работы с разнородными данными. Принципиальным является анализ чувствительности, учет баланса ресурсов в живых системах, поиск и анализ роли ведущего механизма (в нашей модели, ориентированной на человека, — угасание функции репродуктивной системы).

Нам представляется, что предлагаемая для разработки модель многоуровневого многостадийного старения позволит дать количественную оценку как рассматриваемых процессов, так и возможной эффективности применения тех или иных средств профилактики преждевременного старения. Следует отметить, что математическое моделирование процессов возрастных изменений вовсе не исключает и не уменьшает роли экспериментальных исследований в этой области. Наоборот, экспериментаторы получают в свое распоряжение инструмент, который позволит существенно увеличить эффективность экспериментальных исследований.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.

2. Анисимов В. Н. Роль системы гормон роста–инсулиноподобный фактор роста-1–инсулин в старении и долголетию: эволюционный аспект // Рос. физиол. журн. 2008. Т. 94. № 9. С. 1092–1109.

3. Анисимов В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 40–65.

4. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.

5. Новосельцев В. Н., Михальский А. И. Математическое моделирование и старение: программа научных исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. С. 117–128.

6. Яшин А. Я., Романюха А. А., Михальский А. И. и др. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 7–19.

7. Anisimov V. N., Berstein L. M., Egormin P. A. et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // Cell Cycle. 2008. Vol. 7. № 17. P.2769–2773.

8. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 573–589.

9. Anisimov V. N., Ukraintseva S. V., Yashin A. I. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? // Nature Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. № 10. P. 807–819.

10. Caballero E. The global epidemic of obesity: an overview // Epidem. Rev. 2007. Vol. 29. P. 1–5.

11. *Handbook of the Biology of Aging*. 6th ed. / Eds. E. J. Masoro, S. N. Austad. San Diego, CA, USA: Academic Press, 2006.

12. Vinogradova I. A., Anisimov V. N., Bukalev A. V. et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. 2009. Vol. 1. № 10. P. 855–865.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 163–167

V. N. Anisimov¹, A. I. Mikhalski², V. N. Novoseltsev², A. A. Romanyukha³, A. I. Yashin⁴

BASIC PRINCIPLES OF CREATION OF MULTILEVEL MULTYSTAGE MATHEMATICAL MODEL OF AGING

¹N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Pesochny-2, St.Petersburg 197758, Russia,

e-mail: aging@mail.ru; ²Institute of Problems Control, RAS, Profsoyuznaya ul., 65, Moscow, 117997;

³Institute of Numerical Mathematics, RAS, Gubkina str., 8, Moscow 119991; ⁴Center for Population Health and Aging, Duke University, Trent Dive Hall #007, Durham, NC, USA

Current knowledge on the aging allows to elaborate approaches to the creation of multilevel model of multistage of human aging taking into consideration events during the aging at various levels of integration: molecular, cellular, tissue, organ, systemic, organism. The present paper have deals with main states of the mathematical model of multistage aging, principles of its construction, applicability and evaluation of its prognostic power. There are 3 levels of integrative systems: homeostatic (organismal), systemic and cellular-molecular. The definitions of normal and pathological aging are given. The samples of various patterns of aging under the influence of factors accelerating aging (constant illumination or alimentary obesity) or under the factors slowing down aging (treatment with metformin or melatonin) are discussed.

Key words: aging, multistage model

А. Г. Трубицын

МЕХАНИЗМ ФЕНОПТОЗА: 2. ЛИМИТ ХЕЙФЛИКА ПРЕДОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЗАПРОГРАММИРОВАННЫМ СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ БИОЭНЕРГЕТИКИ

Биолого-почвенный институт Дальневосточного отделения РАН, 690022 Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159;
e-mail: trubitsyn35@mail.ru

Данная статья продолжает ранее начатую тему по обоснованию механизма запрограммированного старения (феноптоза). В фундаменте этого механизма лежит представление, что жизнь — это множество взаимосвязанных физико-химических процессов, движимых энергией биоэнергетической машины. Постепенное запрограммированное снижение уровня биоэнергетики вызывает медленное и согласованное ослабление всех функций организма, то есть старение. Для убедительного обоснования такого механизма необходимо показать, что именно затухание биоэнергетики вызывает основные вредоносные процессы, сопровождающие старение. Ранее уже показано, что возрастзависимое снижение уровня биоэнергетики обуславливает увеличение продукции активных форм кислорода митохондриями и снижение общего уровня синтеза белков. В данной статье приводится доказательство того, что прекращение клеточной пролиферации после определенного числа удвоений (лимит Хейфлика) также вызывается возрастным снижением уровня биоэнергетики. Причина прекращения делений старых клеток в том, что снижение уровня биоэнергетики ниже некоего критического уровня лишает клетку способности проходить точку рестрикции фазы G1 пролиферативного цикла. Прохождению этой критической точки во всех клетках (кроме эмбриональных и раковых) препятствует ингибитор циклинзависимых киназ p27. При делении нормальных соматических клеток p27 удаляется активным комплексом циклин E-Cdk2 в ответ на стимуляцию митогенами. Установлено, что взаимодействие p27 с комплексом циклин E-Cdk2 может иметь два последствия. При нормальном физиологическом уровне биоэнергетики циклин E-Cdk2 фосфорилирует p27, после чего он становится мишенью для протеолитической машины и разрушается, — клетка входит в S-фазу. Если уровень биоэнергетики падает ниже определенного уровня, то циклин E-Cdk2 становится мишенью для p27. В результате, откачка ингибитора прекращается и точка рестрикции становится непроходимой, — клетка вступает в необратимый пролиферативный покой.

Ключевые слова: механизм феноптоза, пролиферативный цикл, точка рестрикции, уровень клеточной биоэнергетики, циклины, циклинзависимые киназы, ингибиторы циклинзависимых киназ

Постулат о существовании генетической программы самоликвидации организма (феноптоза) [4, 31] — это революционный прорыв в теоретической геронтологии. Но механизм реализации

этой программы не найден, и поэтому концепция феноптоза носит пока декларативный характер и не воспринимается большинством геронтологов. Ее появление никак не повлияло на направления прикладных исследований по поиску средств prolongации максимальной видовой продолжительности жизни (главной цели геронтологии). Они продолжают, главным образом, в направлении, указанном свободнорадикальной теорией. Применение новых эффективных антиоксидантов позволило в последнее время получить впечатляющие результаты в этом направлении [5]. Но нейтрализация повреждающих факторов дает значительный эффект только в борьбе со старческими болезнями. Улучшая здоровье, можно увеличить долголетие, но лишь в рамках видовой максимальной продолжительности жизни. Для решения же основной задачи геронтологии это направление бесперспективно: оксиданты — это лишь один из многих факторов старения, причем не самый важный. Очевидно, что достижение главной цели лежит на пути разработки реального механизма феноптоза.

В поддержку запрограммированного старения неоспоримо свидетельствуют видоспецифичность максимальной продолжительности жизни, внутривидовая наследуемость долголетия в ряду поколений, а также существование многочисленных генов, мутации в которых влияют на продолжительность жизни [1, 2]. С другой стороны, как заметил В. Н. Анисимов, «уже само наличие большого количества генов, модификации которых могут реально увеличивать или уменьшать продолжительность жизни, позволяет усомниться в существовании универсальной программы старения» [3]. К этому можно добавить обескураживающее изобилие теорий старения [2, 21], значительная часть которых построена на реальных факторах, способных влиять на долголетие. Эти послышки склоняют большинство исследователей к выводу,

что старение — процесс многофакторный, и единой генетической программы фенотипа нет.

Тем не менее, почти хаотический набор эмпирических фактов, которыми сейчас оперирует геронтология, можно привести к общему знаменателю и создать единую теорию запрограммированного старения. Для этого в качестве пускового механизма нужно использовать функцию, запрограммированное изменение которой способно оказать влияние на всё многообразие явлений, сопровождающих старение. Единственной такой функцией является биоэнергетика [9]. Действительно, в самом общем плане, жизнь представляет собой множество взаимосвязанных физико-химических процессов, движимых энергией биоэнергетической машины. Прекращение биоэнергосинтеза путем, например, отключения подачи кислорода к митохондриям (остановка дыхания) приводит к немедленному прекращению жизненных процессов. Постепенное же запрограммированное снижение уровня биоэнергетики неизбежно вызовет «медленное и согласованное ослабление всех функций организма с возрастом» [5], вплоть до уровня, несовместимого с жизнью. Для убедительного обоснования такого универсального механизма старения необходимо показать, что именно затухание биоэнергетики вызывает основные вредоносные процессы, сопровождающие старение. Ранее уже показано, что: 1) видоспецифическая продолжительность жизни находится под жестким контролем естественного отбора, то есть программа фенотипа просто необходима для выживания вида [7]; 2) возрастзависимое увеличение продукции активных форм кислорода митохондриями является результатом запрограммированного ослабления уровня биоэнергетики [6, 9]. Следовательно, нарастание с возрастом повреждений структур организма активными формами кислорода — это не первопричина старения, как утверждает свободнорадикальная теория, а всего лишь одно из следствий реализации программы фенотипа через запрограммированное затухание биоэнергетики; 3) запрограммированное затухание биоэнергетики вызывает снижение общего уровня синтеза белков [8], которое влечет за собой лавину вторичных дегенеративных изменений [24]. В настоящей статье приводится доказательство того, что ограниченность клеточной пролиферации (лимит Хейфлика), вызывающая возрастное одряхление тканей, также является следствием запрограммированного снижения уровня биоэнергетики.

Современные взгляды на причину ограниченности клеточной пролиферации

Одряхление тканей — это самое заметное и одно из самых вредоносных явлений старения организма. Его причина была выяснена ещё полвека назад [14]: клетки высших эукариот не делятся бесконечно, а после определенного числа удвоений входят в неделящееся, но жизнеспособное состояние. Человеческие фибробласты, например, способны разделиться 53 ± 6 раз в течение 302 ± 27 дней и держаться в стационарном состоянии ещё 305 ± 41 день [10]. Эта ограниченность делений, названная лимитом Хейфлика, лежит в основе теории репликативного старения, которая признана одной из наиболее ярких современных теорий старения [2]. Основной постулат этой теории состоит в том, что в результате накопления старых неделящихся клеток нарушается гомеостаз обновления тканей, что ведет к их дегенерации [1, 16, 17, 33]. Убедительный механизм прекращения делений старых клеток был теоретически предсказан А. М. Оловниковым, а затем подтвержден экспериментально [13]. Концы хромосом позвоночных с 3'-конца ДНК имеют повторяющиеся последовательности нуклеотидов, названные теломерами. Они предотвращают слияние хромосом конец в конец, защищают ДНК от переваривания нуклеазами и играют роль при разъединении удвоившихся хромосом в митозе. В эмбриональных клетках теломеры синтезируются специальным ферментом теломеразой, которая отсутствует у большинства соматических клеток. Из-за требования РНК-прайма при инициации дупликации ДНК, теломерные концы хромосом соматических клеток укорачиваются с каждым делением. В результате, после определенного числа удвоений теломерный конец истощается и деления прекращаются из-за эрозии хромосом [17]. Механизм подтвердился многими эмпирическими фактами: 90–95% потенциально бессмертных раковых клеток имеют теломеразную активность и теломерный конец их хромосом не укорачивается; подавление теломеразной активности у этих клеток ведет к укорочению теломерного конца и прекращению делений, то есть старению; восстановление теломеразной активности снова превращает их в потенциально бессмертные. Вместе с тем, накапливались факты, противоречащие этой концепции. Наиболее убедительные из них получены группой исследователей во главе с М. А. Blasco [11]. Им удалось получить зиготы мышей, лишенных гена теломеразы, но с полноразмерными исходными

теломерными концами хромосом. Развившиеся из этих зигот мыши оказались не только жизнеспособными, но и фертильными. Этой исходной длины теломеров хватило на то, чтобы поддерживать нормальную жизнеспособность 6 поколений мышей. В первом поколении, например, мыши нормально проходили стадии юности, зрелости и умирали от старости, имея в запасе 80% теломеров. Лишь в 5 и 6 поколениях появлялись аномалии, обусловленные истощением теломерных концов хромосом. Эти данные были подтверждены другой группой авторов во главе с E. Herrera [15]. Они получили аналогичную линию мышей, но с укороченным исходным теломерным концом, и повторили опыты M. A. Blasco и соавт. Эти мыши были жизнеспособны на протяжении только четырех поколений. Причем, аномалии в поздних генерациях связаны с истощением теломер в клетках тканей с наиболее интенсивной пролиферацией [19]. К настоящему времени исследователи теломерного механизма склоняются к следующему выводу: утрата теломерного конца, действительно, ведет к эрозии хромосом и гибели клетки, но прекращение клеточной пролиферации в процессе нормального физиологического старения происходит раньше этого критического момента, и клетка, израсходовавшая весь

свой пролиферативный потенциал, содержит еще значительный запас теломеров. Теломерный же механизм служит дополнительным барьером на пути размножения злокачественно трансформированных клеток [17]. К выводу о непричастности теломерного аппарата к механизму прекращения делений старых клеток можно было прийти еще изначально. Ведь по результатам исходных экспериментов Хэйфлика следовало, что после определенного числа удвоений клетка входит в неделящееся, но жизнеспособное состояние. А о какой жизнеспособности можно говорить, если принять, что прекращение делений произошло из-за эрозии хромосом. Вместе с тем, вопрос о природе лимита Хэйфлика остается без ответа. Альтернативную причину этого явления, очевидно, следует искать в механизме деления клеток.

Причина прекращения пролиферации старых клеток

Цикл клеточного деления (пролиферативный цикл) подразделяют на четыре фазы [28]: G1, S, G2 и M (рис. 1). В фазе G1 (*gap 1*) происходит синтез молекул предшественников, необходимых для редупликации ДНК и удвоения всех клеточных структур в предстоящем делении. В следующей фазе S (*synthesis*) происходит удвоение количества ДНК, и после короткой фазы G2 клетка вступает в период M (*mitosis*). Многочисленными исследованиями показано, что все неделящиеся клетки пребывают в фазе G1. Если клетка прошла эту фазу, то остальные она проходит автоматически с практически одинаковой скоростью. Поскольку речь здесь идет о вхождении старых клеток в необратимый пролиферативный покой, то нас в дальнейшем будут интересовать только события, происходящие в фазе G1.

Контроль скорости клеточных делений осуществляется эндогенными и экзогенными для клетки регуляторными факторами, которые представляют собой стимуляторы и ингибиторы пролиферации. В качестве примера такой регуляции приведем данные одной из первых работ в этой области [20], точно отражающие суть явления. Исследовали влияние различных факторов роста на культуру клеток мышинных фибробластов, росших на среде, обедненной сывороткой крови (для обеспечения клеток экзогенными регуляторными факторами в культуральную среду вводят сыворотку крови). Показано, что сразу после завершения митоза клетка вступает в состояние пролифера-

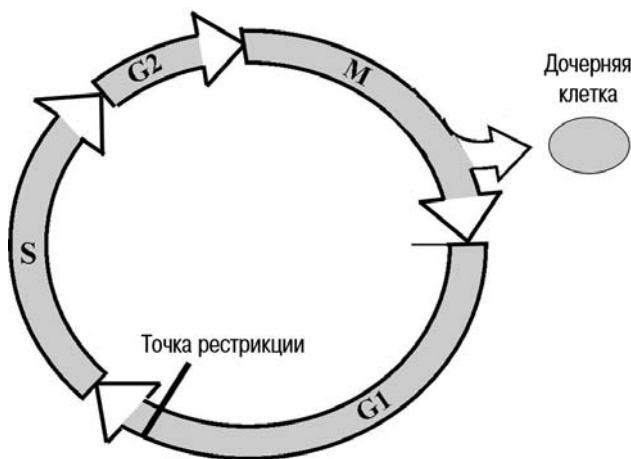


Рис. 1. Фазы пролиферативного цикла.

В цикле деления клетка последовательно проходит 4 фазы.

Первой идет фаза G1 (*gap 1*), в которой происходит подготовка всего необходимого для редупликации ДНК. Затем следует фаза S (*synthesis*), где происходит сама редупликация.

Следующая фаза G2, в которой происходит подготовка к митозу. Цикл завершает фаза M (*mitosis*) с образованием дочерней клетки. Скорость пролиферации определяется только длительностью фазы G1, прохождение которой управляется экзогенными митогенными стимулами. После прохождения точки рестрикции цикл становится независимым от внешних пролиферативных стимулов, и остальные фазы клетка проходит автоматически с практически одинаковой скоростью

тивного покоя на границе фаз $M/G1$ (фаза $G0$). Чтобы вывести её из этого состояния, был нужен внешний для клетки пролиферативный сигнал тромбоцитарным фактором роста (platelet derived growth factor — PDGF). Без него никаких структурных или биохимических изменений в покоящейся клетке не происходило, и она оставалась нечувствительной к другим пролиферативным стимулам. Этот первичный стимул был назван фактором компетенции. После получения этого сигнала в клетке начинались биохимические реакции по подготовке нового цикла деления, но через некоторое время они прекращались. Для дальнейшего развития биохимических событий PDGF уже не требовался, но становился нужным эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor — EGF). Его поступление вызывало продолжение биохимических и структурных изменений, но через некоторое время следовала новая остановка на границе фаз $G1/S$, названная точкой рестрикции R (restriction point). Прохождение последних нескольких часов фазы $G1$ осуществлялось только при стимуляции соматомедином C (Sm-C). Последние два фактора были названы первым и вторым факторами прогрессии. Клетки каждой ткани стимулируются своими факторами роста. Кроме факторов роста, прохождение клеточного цикла регулируется обширной группой ингибиторов [29, 30].

Клетки могут выходить из цикла и переходить в состояние пролиферативного покоя. Различают три типа покоя. 1. Необратимый покой, или состояние терминальной дифференциации, при котором клетки теряют рецепторы к факторам роста и становятся неспособными вернуться в пролиферативный цикл (например, нервные, секреторные, мышечные). 2. Временный покой, необходимый для выполнения клетками своих «рабочих функций» в составе тех или иных тканей. Он наступает, если клетка не получает необходимых пролиферативных стимулов факторами роста или в среде присутствуют экзогенные ингибиторы, отменяющие их пролиферативный сигнал. Такие клетки сохраняют целостность своего рецепторного аппарата и при соответствующих условиях способны вернуться в цикл (например, клетки печени, фибробласты и др.). 3. Проллиферативный покой старых клеток, израсходовавших весь свой пролиферативный потенциал, сходен с временным покоем, — у клеток сохраняется рецепторный аппарат и целостность всех структур, необходимых для пролиферации. Тем не менее, самого деления не происходит.

Первые опыты по определению причин прекращения пролиферации старых клеток провела группа авторов во главе с S. R. Rittling [25]. Они наблюдали за 11 биохимическими реакциями, последовательно проходящими в фазе $G1$, в молодых и старых клетках. Выяснилось, что в старых клетках все реакции проходят точно так же, как и в молодых, но старые клетки останавливаются в точке рестрикции и, не реагируя на пролиферативный стимул вторым фактором прогрессии, углубляются в состояние покоя. Если через какой-то промежуток времени снова стимулировать эти клетки пролиферативными факторами, они опять пройдут все стадии подготовки к переходу в фазу S и снова вернуться в состояние пролиферативного покоя. Отсюда авторы сделали вывод, что в старых клетках, исчерпавших весь свой пролиферативный потенциал, точка рестрикции становится непроходимой.

События, происходящие в точке рестрикции, интенсивно изучаются, главным образом, исследователями канцерогенеза. Их интерес вызван тем, что злокачественно трансформированные клетки проскакивают эту точку без остановки, тогда как у делящихся здоровых постэмбриональных клеток цикл здесь непременно задерживается, а для старых клеток, как упоминалось, эта точка становится непреодолимым барьером. К настоящему времени уже достигнуты значительные успехи в изучении биохимических событий в этой точке.

Основными регуляторами реакций, происходящих в цикле деления, являются циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinase — Cdk). Они являются диспетчерами всех событий: определяют очередность реакций, их длительность и интенсивность [28]. Функция циклинзависимых киназ проста: вновь синтезированные ген-регуляторные белки цикла деления, обозначаемые как $E2F$, сходят с трансляционного конвейера, образно говоря, в упаковке. Этой упаковкой служит белок ретинобластомы (*retinoblastoma* — Rb). Пока эти белки связаны с Rb , они не активны. Циклинзависимые киназы фосфорелируют белок Rb , после чего ген-регуляторные белки высвобождаются и активируют гены, работа которых необходима в цикле деления [29]. Сами Cdk могут находиться в активном и неактивном состоянии. Регуляция активности циклинзависимых киназ довольно сложна [22], но для раскрытия обсуждаемой здесь темы достаточно знать два принципиальных момента: 1) Cdk активируется, когда соединяется со специфическим к нему циклином (что следует уже из названия),

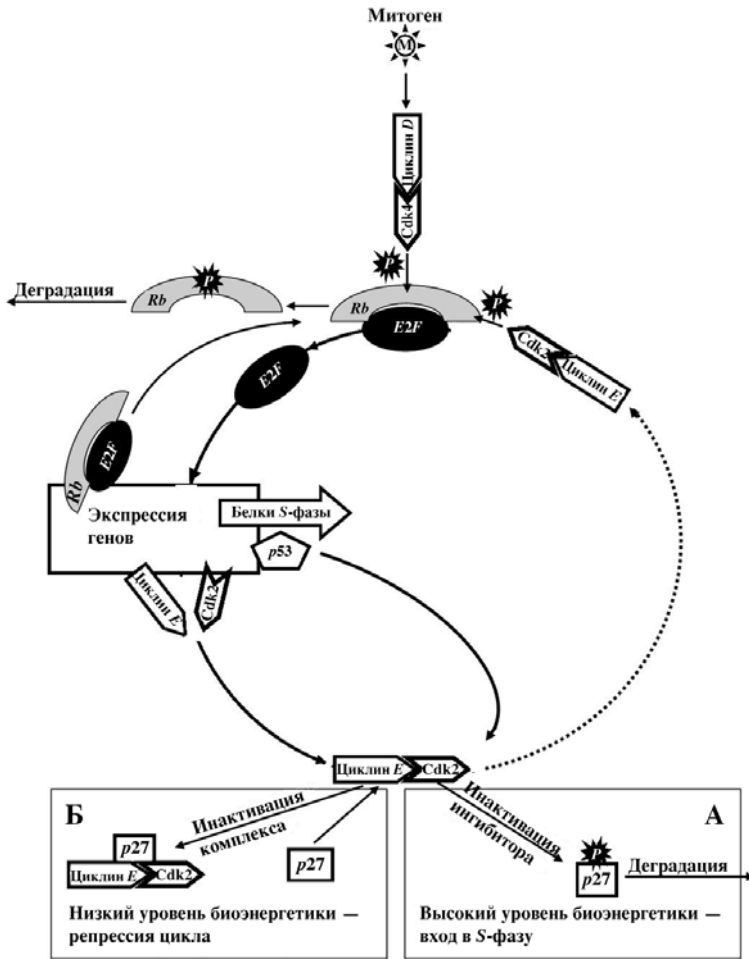


Рис. 2. Упрощенная схема контроля прохождения точки рестрикции.

В ответ на стимуляцию клетки митогенами в клетке синтезируется активный комплекс циклин D-Cdk4, который фосфорилирует белки ретинобластомы Rb. В результате, высвобождаются ген-регуляторные белки E2F, а фосфорилированный Rb деградирует. Белки E2F активируют гены белков, необходимых для редупликации ДНК в S-фазе, гены циклина E и циклинзависимой киназы 2 (Cdk2), а также самих E2F. Соединяясь, циклин E и Cdk2 образуют активный комплекс, который взаимодействует с ингибитором циклинзависимых киназ p27.

Возможны два результата этого взаимодействия:

А. Если уровень биоэнергетики находится в пределах физиологической нормы, то Cdk2, активированная циклином E, фосфорилирует p27. В результате, ингибитор становится мишенью для протеолитической машины и деградирует. Затем циклин E-Cdk2 фосфорилирует Rb, что дополнительно высвобождает ген-регуляторные белки. Поскольку E2F активирует гены циклина E, Cdk2 и самого E2F, то образуется петля положительной обратной связи, способствующая быстрому удалению p27 и лавинообразному нарастанию белков S фазы, что позволяет клетке пройти точку рестрикции. Вместе с тем, сверхэкспрессия E2F индуцирует синтез ингибитора p53, который инактивирует комплекс циклин E-Cdk2 и, в результате, останавливает экспрессию E2F, ставшую ненужной в S-фазе.

Б. Если уровень биоэнергетики ниже определенного критического уровня, то p27 образует прочную связь с комплексом циклин E-Cdk2, и последний теряет активность. В результате, сверхэкспрессии белков S-фазы не происходит, уровень p27 остается высоким и вход в S-фазу становится невозможным

и 2) получившийся активный комплекс Cdk-циклин может быть вновь инактивирован, если к нему присоединяется специфический ингибитор циклинзависимых киназ.

К настоящему времени у млекопитающих открыто 8 типов циклинзависимых киназ, которые обозначаются цифрами Cdk1, Cdk2 и так далее, 10 типов циклинов, обозначаемых буквами латинского алфавита: циклин A, циклин B и так далее, и большая группа ингибиторов Cdk, которые имеют индивидуальные цифровые обозначения и делятся на несколько семейств. Прохождение фазы G1 регулируется тремя Cdk: 2, 4, и 6, циклинами D, E и A и ингибиторами семейств INK4 (p15^{ink4b}, p16^{ink4a}, p18^{ink4c}, p19^{ink4d}) и CIP/KIP (p21^{cip1}, p27^{kip1}, p57^{kip2}) [29, 30]. Ингибиторы INK4 специфически действуют только на Cdk 4 и 6 и функционируют в фазе G1 до точки рестрикции, а CIP/KIP связываются со всеми Cdk.

Исследования событий, происходящих в фазе G1, в последние годы нарастают лавинообразно, открываются все новые биохимические фигуранты и выясняются пути их взаимодействия. Сведения о них можно найти в ряде обзоров и оригинальных работ [12, 18, 23, 29]. Здесь же кратко коснемся лишь основных событий, минимально достаточных для понимания причины прекращения делений старых клеток.

Опуская излишние подробности, можно представить изложенную в [27, 30] схему прохождения фазы G1 следующим образом (рис. 2). Уровень ингибитора p27 в покоящейся клетке высок, что сдерживает реакции по подготовке к делению. В ответ на стимуляцию митогенами в клетке начинает экспрессироваться циклин D и образуется активный комплекс циклин D-Cdk4, который фосфорилирует Rb. В результате, ген-регуляторные белки E2F высвобождаются, а фосфорилированный Rb деградирует. Белки E2F активируют затем гены ферментов, необходимых для редупликации ДНК в S-фазе, и гены циклина E, Cdk2 и E2F. Появившиеся в результате этого циклин E и Cdk2, соединяясь, образуют актив-

ный комплекс циклин *E-Cdk2*, который начинает взаимодействовать с *p27* и, фосфорилируя *Rb*, активировать гены регуляторных белков. Важно заметить, что комплекс циклин *E-Cdk2* активирует гены собственных компонентов, то есть воспроизводит сам себя. В результате, образуется петля положительной обратной связи, способствующая быстрому удалению *p27*, лавинообразному нарастанию белков *E2F* и белков *S* фазы, что позволяет клетке пройти точку рестрикции. Вместе с тем, вспышка сверхэкспрессии *E2F* индуцирует синтез ингибитора *p53*, который останавливает экспрессию *E2F*, ставшую ненужной в *S*-фазе. Но эта и последующие реакции цикла лежат уже за пределами интересов обсуждаемой темы.

Существенное уточнение характера взаимодействия *p27* с активным комплексом циклин *E-Cdk2*, одновременно и независимо, внесли две группы исследователей [26, 32]. До их работ считалось, что взаимодействие *p27* с активным комплексом циклин *E-Cdk2* имеет единственное последствие — инактивацию комплекса. В их работе проведено исследование кинетики молекулярных взаимодействий этих соединений и показано, что не только ингибитор инактивирует комплекс, но и комплекс может атаковать ингибитор, фосфорилируя его по треонину 187. Образно говоря, между ингибитором *p27* и комплексом циклин *E-Cdk2* идет конкурентная борьба за выживание. Её исход определяется энергообеспеченностью реакции: при высоком уровне АТФ преимущество имеет комплекс циклин *E-Cdk2*. Он фосфорилирует *p27*, после чего этот ингибитор становится мишенью для убиквитинзависимой протеолитической машины и разрушается. Если уровень биоэнергетики становится ниже определенного значения, то уже *p27* инактивирует циклин *E-Cdk2*. В результате, петля положительной обратной связи синтеза *E2F* блокируется, и путь в *S*-фазу перекрывается. Свойство инактивировать свой ингибитор присуще только комплексу циклин *E-Cdk2* и не обнаружено у других аналогичных комплексов.

Эти данные могут объяснить результаты упомянутых выше ранних исследований S. R. Rittling и соавт. Центральным событием в точке рестрикции фазы *G1* клеточного цикла является запуск самоускоряющегося каскада реакций управляемого комплексом циклин *E-Cdk2*. Это необходимое условие удаления ингибитора *p27* и накопления всех предшественников для редупликации ДНК и деления клетки. Оно выполняется только при нормальном физиологическом уровне биоэнергетики.

Когда же биоэнергетика в стареющих клетках снижается до некоторого порогового уровня, циклин *E-Cdk2* теряет способность инактивировать *p27* и сам становится его мишенью. В результате, откачка ингибитора прекращается и выход в фазу *S* становится невозможным (см. рис. 2).

Кратко и несколько утрировано все это можно суммировать следующим образом: прохождению точки рестрикции препятствует ингибитор циклинзависимых киназ *p27*. В клетке существует специальный насос по его откачке. Эффективность его работы зависит от энергообеспечения. При запрограммированном снижении клеточной биоэнергетики ниже определенного порогового уровня он перестает откачивать ингибитор и деления клеток становятся невозможными.

Следует заострить внимание на том, что критический порог достигается после определенного числа прошедших делений. Отсюда следует, что снижение биоэнергетики, а с ней и продолжительности жизни, зависит не от календарного времени существования организма, а от числа прошедших делений в его критических тканях, то есть количество прошедших делений — это биологические часы.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и клеточные механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Анисимов В. Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 9–27.
3. Анисимов В. Н. Можно ли получить однозначный ответ на вопрос: существует ли программа старения? // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII. С. 10–20.
4. Скулачев В. П. Старение как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить // Вестн. РАН. 2005. № 5. С. 831–843.
5. Скулачев В. П. Как отменить программу старения организма? // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII. С. 125–140.
6. Трубицын А. Г. Модифицированный вариант митохондриальной теории старения // Успехи геронтол. 2006. Вып. 18. С. 21–28.
7. Трубицын А. Г. Механизм эволюции видоспецифической продолжительности жизни // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. С. 13–24.
8. Трубицын А. Г. Механизм феноптоза: 1. Возрастное снижение общего уровня синтеза белков вызывается запрограммированным затуханием биоэнергетики // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 223–227.
9. Трубицын А. Г. Старение как результат реализации генетической программы феноптоза // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII. № 3. С. 95–104.
10. Bayreuther K., Rodemann P., Hommel R. et al. Human skin fibroblasts in vitro differentiate along a terminal cell lineage // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 5112–5116.
11. Blasco M. A., Lee H. W., Hande M. P. et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA // Cell. 1997. Vol. 91. P. 25–34.

12. Bockstaele L., Bisteau X., Paternot S., Roger P. P. Different regulation of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) and CDK6, evidence that CDK4 might not be activated by CDK7, and design of CDK6 activating mutation // *Mol. Cell. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 4188–4200.
13. Greider C. W., Blackburn E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // *Cell*. 1985. Vol. 43. P. 405–413.
14. Hayflick L., Moorhead P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. P. 585–621.
15. Herrera E., Samper E., Martin-Caballero J. et al. Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres // *EMBO J.* 1999. Vol. 18. P. 1950–2960.
16. Hornsby P. J. Cellular senescence and tissue aging in vivo // *J. Geront. Biol. Sci.* 2002. Vol. 57A. P. B251–B256.
17. Itahana K., Campisi J., Goberdhan P., Dimri G. P. Mechanisms of cellular senescence in human and mouse cells // *Biogerontology*. 2004. Vol. 5. P. 1–10.
18. Larrea M. D., Liang J., Da Silva T. et al. Phosphorylation of p27^{kip1} regulates assembly and activation of cyclin D1-Cdk4 // *Mol. Cell. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 4662–4672.
19. Lee H.-W., Blasco M. A., Gottlieb G. J. et al. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 569–574.
20. Leof E. B., Wharton W., Van Wyk J. J., Pledger W. Epidermal growth factor (EGF) and somatomedin C regulate G1 progression in competent BALB/c-3T3 cells // *Exp. Cell Res.* 1982. Vol. 141. P. 107–115.
21. Medvedev Z. A. An attempt at a rational classification of theories of aging // *Biol. Rev.* 1990. Vol. 65. P. 375–398.
22. Morgan D. O. Principles of Cdk regulation // *Nature*. 1995. Vol. 374. P. 131–134.
23. Rahimi R. A., Leoff E. B. TGF-beta signaling: a tail of two responses // *J. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 102. P. 593–608.
24. Rattan S. I. S. Synthesis, modifications, and turnover of proteins during aging // *Exp. Geront.* 1996. Vol. 31. P. 33–47.
25. Rittling S. R., Brooks K. M., Cristofalo V. J., Baserga R. Expression of cell cycle dependent genes in young and senescent W1-38 fibroblasts // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1986. Vol. 83. P. 3316–3320.
26. Sheaff R. J., Gludine M., Gordon M. et al. Cyclin E-CDK2 is regulator of p27^{kip1} // *Gen. Dev.* 1997. Vol. 11. P. 1464–1478.
27. Sherr C. J. Cancer cell cycles // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 1672–1677.
28. Sherr C. J. G1 phase progression: Cycling on cue // *Cell*. 1994. Vol. 79. P. 551–555.
29. Sherr C. J. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 3689–3695.
30. Sherr C. J., Roberts J. M. Cdk inhibitors: positive and negative regulators of G1 phase progression // *Gen. Dev.* 1999. Vol. 13. P. 1501–1512.
31. Skulachev V. P. The program death phenomena, aging, and the samurai law of biology // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 36. P. 995–1024.
32. Vlach J., Hennecke S., Amati B. Phosphorylation-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{kip1} // *EMBO J.* 1997. Vol. 16. P. 5334–5344.
33. Yegorov E. E., Zelenin A. V. Duration of senescent cell survival in vitro as a characteristic of organism longevity, an additional to the proliferative potential of fibroblast // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 541. P. 6–10.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 168–174

A. G. Trubitsin

THE MECHANISM OF PHENOPTOSIS: 2. HAYFLICK LIMIT IS CAUSED BY THE PROGRAMMED ATTENUATION OF BIOENERGETICS

Institute of Biology and Soil Sciences, Far-East Department of RAS, 159 pr. 100-letiya Vladivostoka, Vladivostok 690022; e-mail: trubitsyn35@mail.ru

This article continues earlier started theme on a substantiation of the programmed aging mechanism (phenoptosis). The concept underlying this mechanism is that the life represents a lot of the interconnected physical and chemical processes moving by the bioenergetics. The gradual programmed decrease of the level of bioenergetics causes the slow and coordinated attenuation of all physiological functions, i.e. aging. For a convincing substantiation of such mechanism it is necessary to show, how attenuation of bioenergetics causes the basic nocuous processes accompanying aging. It is shown earlier that the age dependent decrease in level of bioenergetics causes increase in production of reactive oxygen species by mitochondria and decrease in overall level of protein synthesis. The proof that Hayflick limit is also caused by the decrease in level of bioenergetics is presented in this article. Decrease in level of bioenergetics below certain critical level deprives a cell the ability to pass the restriction point of G1-phase of proliferative cycle. The inhibitor of cyclin-dependent kinase, p27, prevents the passage through this critical point in all normal cells. During division of normal somatic cells p27 is removed by cyclin E-Cdk2 complex. Interaction p27 with cyclin E-Cdk2 complex can have two consequences. At the normal physiological level of bioenergetics the cyclin E-Cdk2 phosphorylates p27, then the latter is destroyed by proteolytic enzymes — the cell enters in S-phase. When the programme decreases the bioenergetics level below certain value the cyclin E-Cdk2 becomes the target for p27. As a result the inhibitor evacuation stops and restriction point becomes closed — a cell enters irreversible proliferative rest.

Key words: mechanism of phenoptosis, proliferative cycle, restriction point, bioenergetics level, cyclins, inhibitors of cyclin-dependent kinase

Г. П. Гладышев

О ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ЭВОЛЮЦИИ И СТАРЕНИЯ ЖИВЫХ СУЩЕСТВ

Международная академия творчества (наука–культура); Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН,
117977 Москва, ул. Косыгина, 4; <http://www.creatacad.org>; e-mail: academy@creatacad.org

Биологическую эволюцию, развитие и старение организмов удобно рассматривать как совокупность изменений разнообразных составляющих живых систем — их подсистем. Эти изменения обусловлены термодинамически востребованными несамопроизвольными (неспонтанными) и самопроизвольными (спонтанными) процессами.

Ключевые слова: эволюция, жизнь, термодинамика, геронтология, старение

«... истинная, единственная цель науки — раскрытие не механизма, а единства».

Анри Пуанкаре

Цель настоящей работы — показать, что иерархическая термодинамика может быть применима ко всем составляющим эволюции материи, включая все этапы биологической эволюции и развития. Методы иерархической термодинамики начинают приобретать достойное значение в теоретической и прикладной геронтологии.

Можно утверждать, что «в мире все подвластно термодинамике». Термодинамика принимает всеобъемлющий характер, если ее, в квазиприближении, обосновано применять к различным структурным и временным (*temporal*) иерархиям материального мира. При этом необходимо учитывать все возможные виды работы, совершаемой внутри или над выделенными сложными термодинамическими системами [1–9]. Такие системы могут преобразовываться (эволюционировать) под действием работы расширения, любых других видов работы, таких как химическая, электромагнитная, гравитационная, осмотическая и прочие [3–6]. Такое понимание современной термодинамики, я полагаю, является, практически, общепринятым [5, 6]. Хотя замечу, что ранее термодинамику часто применяли только к простым (идеальным) системам, — то есть к системам, в которых совершается только работа расширения.

Таким образом, можно утверждать: «**В мире все подвластно иерархической термодинами-**

ке сложных систем». К тому же, разумно также утверждать, что «все в мире происходит под действием энергии собственно самих систем и (либо) энергии среды, окружающей эти системы». Это заключение предполагает существование (разграничение) самопроизвольных (спонтанных) и несамопроизвольных (неспонтанных) процессов, совокупность которых определяет эволюцию и развитие мира [10]. Все представленные общие соображения имеют прямое отношение к геронтологии, поскольку знание общих термодинамических механизмов старения позволяет продлевать здоровую жизнь людей.

При изучении эволюции квазизакрытых систем различных иерархий, по-видимому, удобнее всего пользоваться удельной функцией Гиббса образования сложной системы (G^*). Вариация этой величины в квазизакрытой сложной природной системе характеризует изменение относительной стабильности структур исследуемых иерархий и выявляет степень протекания или завершенности реальных процессов в системе. Это относится к исследованию эволюции в целом, а также к филогенезу и онтогенезу биологических систем.

Удобно использовать известное уравнение для полного дифференциала функции Гиббса [3, 5, 6]:

$$dG^* = \sum_i dG_i^* = - \sum_i S_i dT_i + \sum_i V_i dp_i - \sum_i \sum_{k_i} x_{k_i} dX_{k_i} + \sum_i \sum_{k_i} \mu_{k_i} dm_{k_i},$$

где T — температура; S — энтропия; U — внутренняя энергия; V — объем; p — давление; X — любая обобщенная сила, за исключением давления; x — любая обобщенная координата, за исключением объема; μ — химический (эволюционный) потенциал; m — масса k -го вещества; работа, совершенная системой, отрицательна. Индекс i относится к частной эволюции, а k — к компоненту i -й эволюции. Верхний индекс $*$ означает, что рассматривается поведение сложной системы.

Представленное уравнение целесообразно считать «символическим», поскольку при его применении к конкретной иерархии структур оно заметно упрощается в связи с пренебрежимо малыми величинами отдельных его членов. Для каждой иерархии структур значимыми являются разные силы и факторы. В каждой иерархии существенны различные взаимодействия. Например, если рассматривать преобразование структур некоей популяции, значения энтропийной составляющей сводятся практически к нулю. Говорить о влиянии энтропийного фактора, характеризующего взаимодействие собственно самих организмов как «элементарных структур» данной иерархии, в этом случае не имеет смысла. В то же самое время, влияние гравитационного поля, гидродинамических и других сил в этом случае может быть весьма ощутимо. Совокупность действия всех возможных факторов во всех иерархических структурах определяет облик и форму живых организмов, их состав и строение. С этим связано появление и поддержание биологического разнообразия.

Рассмотрим процесс перехода химической эволюции в биологическую в условиях Земли.

Выделенные изучаемые квазизакрытые физико-химические (первоначально неживые) системы под действием энергии извне подвергаются несамопроизвольным превращениям. Источниками энергии служит энергия Солнца, электрические разряды в атмосфере, внутреннее тепло Земли, гравитационные и магнитные поля, другие источники энергии. Это, прежде всего, приводит к протеканию **несамопроизвольных** физических и химических процессов и увеличению удельной функции Гиббса образования рассматриваемых систем из элементов ($\Delta\Omega_m^* > 0$), а также — из молекул ($\Delta\Omega_{im}^* > 0$). Здесь индекс t показывает, что речь идет о химических (молекулярных) процессах, а индекс im относится к межмолекулярным (супрамолекулярным) превращениям. При этом заметим, что $\Delta\Omega_m^* \gg \Delta\Omega_{im}^*$.

Далее в этих динамических (открытых на больших временах) системах наблюдаются **самопроизвольные** физические, химические и «молекулярно-конденсационные» процессы, характеризующиеся уменьшением удельной функции Гиббса образования нового химического вещества и супрамолекулярных структур ($\Delta\Omega_m^* < 0$, $\Delta\Omega_{im}^* < 0$). Супрамолекулярные структуры систем становятся более стабильными, но эти системы, вследствие действия *принципа стабильности вещества* [3, 7, 11, 12], обогащаются появляющимся

энергоемким химическим веществом. Заметим, что подобные заключения (опять-таки вследствие действия *принципа стабильности вещества*) распространяются на взаимодействия структур всех смежных иерархий. Все эти заключения согласуются с общеизвестными фактами и экспериментальными данными [3, 4]. С точки зрения супрамолекулярной стабильности, системы стремятся к внутреннему супрамолекулярному равновесию ($\Delta\Omega_{im}^* < 0$), однако, с точки зрения химической молекулярной стабильности, они (системы) удаляются от состояния химического равновесия с окружающей средой ($\Delta\Omega_m^* > 0$). Энергоемкие, мало стабильные химические структуры (например, сахара и липиды), накапливающиеся в системах, сравнительно быстро распадаются. Однако эти системы, стремясь к внутренней супрамолекулярной стабильности, пополняют себя новым мало стабильным химическим веществом. Другими словами, в системах наблюдается обмен химического вещества. Процесс напоминает функционирование лабораторной химически активной хроматографической колонки как квазизакрытой квазиравновесной системы. Такая колонка, как и живой организм, накапливает, подобно горящему фитилю свечи, сравнительно стабильное химическое вещество [3, 4]. Организм, как и верхняя часть фитиля, сравнительно медленно «сгорает». Другими словами, организм, в конечном счете, умирает. В то же самое время, подобно появлению новых «свежих фрагментов» фитиля из «законсервированной твердой части свечи» при её горении, во время жизни организма появляется новое поколение живых существ. По моему мнению, разумная аналогия! Эта аналогия позволяет с позиции термодинамики понять стремление генетического материала — «законсервированной нуклеиновой кислоты» живых существ к размножению.

Продолжительность жизни организма во многом зависит от условий окружающей среды, питания и других известных факторов [3]. Термодинамика подсказывает нам, чем следует питаться и какой образ жизни необходимо вести для того, чтобы увеличить продолжительность здоровой жизни, а также — общую ее продолжительность. Например, определяя «геронтологическую ценность продуктов питания» с помощью количественных показателей, можно на строго научной основе (а не эмпирически) давать рекомендации, способствующие продолжительной здоровой жизни. Весьма просто определять один из таких показателей, используя «шкалу автора» [13].

Эволюционирующие организмы в филогенезе и онтогенезе (в адаптационных диапазонах) подвергаются несамопроизвольным воздействиям под влиянием окружающей среды, включая несамопроизвольные процессы, связанные с взаимодействием самих организмов. Заметим, что с точки зрения живого организма в любых объектах окружающей среды (например, в звездах, грозových облаках или в самих живых организмах) происходят самопроизвольные процессы выделения энергии, которая, поглощаясь рецепторами рассматриваемого организма, приводит к развитию в нем самопроизвольных процессов. Если какая-либо система отдает энергию окружению, то это может привести к развитию самопроизвольных процессов в окружающей среде.

Упомянутые выделенные (например, в условиях первичной Земли) системы, как уже отмечалось, могут обогащаться теми или иными порциями энергии за счет энергии окружающей среды, что приводит, как правило, к увеличению удельной функции Гиббса образования их химических и супрамолекулярных структур ($\Delta \square_m^* > 0$, $\Delta \square_{im}^* > 0$). Далее эти системы подвергаются самопроизвольным превращениям. Многократное повторение подобных несамопроизвольных и самопроизвольных (периодических) циклов-превращений сопровождается появлением новых высших структурных иерархий. При этом структуры низших иерархий оказываются «вложенными» или «внедренными» в структуры высших иерархий. Образуются полииерархические структуры (организмы), которые обмениваются энергией и веществом между собой и окружающей средой. **Возникновение и существование самовоспроизводящихся полииерархических структур и обмен веществ в этих структурах (системах) при притоке энергии и вещества извне являются неотъемлемой сущностью жизни как явления.**

В процессе филогенеза и онтогенеза организмы и другие живые объекты взаимодействуют друг с другом и окружающей средой посредством физических полей, запахов, других факторов, воспринимаемых разнообразными рецепторами [2, 3]. Так, сигнал, как самопроизвольный процесс, посылаемый неким организмом, возбуждает рецепторы другого организма. Процессы этого возбуждения следует считать несамопроизвольными процессами, протекающими за счет поступления импульсов энергии извне. Далее энергия возбужденных рецепторов, например, по нейронам в виде электрических импульсов самопроизвольно передается в

мозг. Определенная область мозга под воздействием поступающих импульсов (сигналов) несамопроизвольно возбуждается. Поступившие сигналы могут стимулировать действие мышц, что вызывает реакции всего организма. Подобное чередование несамопроизвольных и самопроизвольных процессов наблюдается при приспособлении (адаптации) организмов к изменению условий окружающей среды и т. д.

Из высказанных соображений, как и многих других известных положений [4, 14], следует, что вряд ли целесообразно использовать явно ошибочные утверждения Л. Больцмана, Э. Шредингера, И. Пригожина и других исследователей, которые сводят явление жизни и ее эволюцию только к росту энтропии нашей реальной Вселенной (или негэнтропии живых систем) как термодинамической функции состояния. Огромное количество недоразумений связано с недопустимой путаницей в терминологии и непониманием или пренебрежением многими авторами основ классической термодинамики реальных систем, а также иерархической термодинамики, применимой для описания эволюции живой и неживой материи [14–18]. В качестве примера можно отметить, что выводы термодинамики идеальных систем, таких как идеальный газ, иногда пытаются распространить на «системы с взаимодействием» и сводить всё к изменениям некой не имеющей физического смысла «воображаемой и неопределяемой энтропии».

В целом, можно утверждать, что возникновение жизни связано с появлением самовоспроизводящихся полииерархических систем. Возможно, что это обстоятельство является существенным при разграничении неживой и живой материи. Разумеется, неживые системы плавно преобразуются в живые объекты (организмы) под воздействием несамопроизвольных и самопроизвольных процессов, направляемых движущими силами термодинамики — «термодинамики внешних и внутренних воздействий». Иерархическая термодинамика, в связи с влиянием всех сил и воздействий, проявляющихся в условиях нашей планеты, позволяет утверждать, что строго подобная форма жизни может существовать только на полностью аналогичных небесных телах. Хотя, несомненно, другие формы жизни должны существовать в разных областях нашей необъятной Вселенной.

Относительно эволюции нашего Мира, с точки зрения высказанной позиции, по-видимому, можно сказать следующее. Эволюция — процесс расширения и развития Вселенной, протекающий

как следствие преобразований ее многочисленных неживых и живых объектов под управляющим воздействием иерархической термодинамики сложных систем.

Можно утверждать, что во всех локальных областях Вселенной правит, в рамках своей применимости, могущественная иерархическая термодинамика — квазиравновесная термодинамика квазизакрытых систем.

Автор сердечно благодарен профессорам В. П. Казакову, Ю. Б. Монокову и В. Н. Анисимову за поддержку и советы.

Литература

1. *Gibbs J. W.* The Scientific Papers of J. Willard Gibbs: «On the Equilibrium of Heterogeneous Substances». Vol. 1. Thermodynamics. Connecticut: Ox Bow Press, 1876.
2. *Gladyshev Georgi.* What is Thermodynamics? 2009. <http://knol.google.com/k/georgi-gladyshev/what-is-thermodynamics/3hr52gyju6t3d/16#>.
3. *Гладышев Г. П.* Супрамолекулярная термодинамика — ключ к осознанию явления жизни. М.: Ижевск, 2003.
4. *Thims Libb.* The Encyclopedia of Human Thermodynamics. 2009. <http://www.eoht.info/>.
5. *Sychev V. V.* Thermodynamics of Complex Systems. М.: Energoatomizdat, 1986.
6. *Sychev V. V.* Complex Thermodynamic Systems. New York–London: Consultants Bureau, 1973.
7. *Gladyshev G. P.* On the Thermodynamics of Biological Evolution // *J. Theor. Biol.* 1978. Vol. 75. Issue 4. Dec 21. P. 425–441. Preprint, May, 1977.
8. *Gladyshev G. P.* Hierarchical thermodynamics – General theory of existence and living world development, 2009. <http://knol.google.com/k/hierarchical-thermodynamics-general-theory-of-existence-and-living-world#>
9. *Gladyshev Georgi.* Математическая физика и теория эволюции живой материи. История и современность, 2009. <http://knol.google.com/k/математическая-физика-и-эволюция-живой-материи#>
10. *Gladyshev Georgi.* Evolution: spontaneous and non-spontaneous processes, 2009. <http://knol.google.com/k/georgi-gladyshev/evolution-spontaneous-and-non-3hr52gyju6t3d/24#>.
11. *Gladyshev G. P.* Life is inalienable component of matter evolution // *Adv. Geront.* 2005. Vol. 16. P. 21–29.
12. *Gladyshev Georgi P.* The Principle of Substance Stability is Applicable to all Levels of Organization of Living Matter // *Int. J. Mol. Sci.* 2006. 7. P. 98–110. <http://www.mdpi.org/ijms/papers/i7030098.pdf>.
13. *Гладышев Г. П.* Способ измерения геронтологической ценности пищевых продуктов по шкале Гладышева. Патент № 2350948. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27 марта 2009 г.
14. *Gladyshev G. P.* The Second Law of Thermodynamics and the Evolution of Living Systems // *J. Human Thermodynamics.* 2005. Vol. 1. Issue 7. December. P. 68–81. Georgi Gladyshev <http://www.humanthermodynamics.com/JHT/Second-Law-Systems-Evolution.html>.
15. *Гладышев Г. П.* Иерархическая термодинамика — общая теория развития и существования мира <http://www.creatacad.org/?id=47&lng=rus> <http://knol.google.com/k/georgi-gladyshev/hierarchical-thermodynamics-general/3hr52gyju6t3d/1#>.
16. *Статьи в Knol.* <http://knol.google.com/k/georgi-gladyshev/-/3hr52gyju6t3d/0#knols>.
17. *Thims Libb.* Human Chemistry. Vol. 1. Morrisville, NC: LuLu. 2007.
18. *Thims Libb.* Human Chemistry. Vol. 2. Morrisville, NC: LuLu. 2007.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 175–178

G. P. Gladyshev

ON THERMODYNAMIC THEORY OF BIOLOGICAL EVOLUTION AND AGING OF LIVING BEINGS

International Academy of Creative Endeavors, Moscow; N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS, 4 Kosygina, Moscow 117977; e-mail: academy@creatacad.org

The author states, that the thermodynamics is driving power of evolution and development. The evolution is characterized by a change of systems and objects of the universe. Evolution, phylogeny and ontogeny include spontaneous and non-spontaneous processes.

Key words: *evolution, life, thermodynamics, gerontology, aging*

И. Ю. Попов, Д. Н. Ковалёв

ОБСТОЯТЕЛЬСТВА ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕТУЧИХ МЫШЕЙ (В СВЯЗИ С МАТЕРИАЛАМИ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический научно-исследовательский институт,
198504 Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Ораниенбаумское шоссе, 2; e-mail: igorioshapopov@mail.ru

Долгожительство летучих мышей часто рассматривается как свидетельство процессов, постулировавшихся в ряде эволюционных концепций старения: специфические гены старения накапливаются в процессе эволюции несмотря на их вред для организма, потому что в природе организмы обычно не доживают до старости, а если у животных нет естественных врагов и они имеют возможность дожить до старости, то такие гены элиминируются отбором и способность к долгожительству прогрессирует; или же при отсутствии врагов ослабляется действие естественного отбора, у организмов нет необходимости в быстрой смене поколений для быстрой адаптации и поэтому у них развивается долгожительство. Однако распространенное мнение о том, что у летучих мышей нет врагов, ошибочно. В естественной среде они обычно погибают задолго до достижения максимального возраста. Способность летучих мышей к долгожительству связана с длительностью периодов неактивного состояния, низкими темпами размножения и защищенностью от света.

Ключевые слова: гены старения, летучие мыши, старение, долгожительство

Летучие мыши отличаются большой максимальной продолжительностью жизни и, тем самым, выбиваются из известного правила: мелкие животные живут значительно меньше, чем крупные. Все летучие мыши имеют небольшие размеры, а некоторым из них принадлежат рекорды минимального размера среди млекопитающих. Самое мелкое млекопитающее — летучая мышь *Craseonycteris thonglongyai* — весит 1–2 г [17]. Летучие мыши других видов обычно весят от 5 до 20 г, но, тем не менее, могут жить 20–30 лет и более. Эти животные привлекают внимание некоторых геронтологов и иногда предлагаются в качестве модельного объекта для исследований механизмов долголетия [16]. При этом, долгожительство летучих мышей обычно расценивается как подтверждение эволюционных концепций старения [2], а точнее — наиболее известной и авторитетной гипотезы о накоплении мутаций [20]: поскольку в природе большая часть организмов погибает до наступления старости, то

у них в ходе эволюции постепенно накапливаются специфические гены, определяющие старение; эти гены не приносят пользы организму, но поскольку они не проявляются, то и не элиминируются отбором. Поэтому, если у группы животных нет естественных врагов, то в ходе ее эволюции такие гены подвергаются действию отбора и элиминируются. Летучие мыши, в таком случае, «не стареют» или медленно стареют потому, что у них нет врагов, — у их предков гены старения элиминировались отбором, поскольку их носители в естественной среде не подвергались истреблению в молодом возрасте. Утверждение связи способности к долгожительству с отсутствием врагов сочетается и с другими наиболее известными концепциями возникновения старения. Так, согласно концепции А. Вейсмана, старение является признаком, полезным для вида, поскольку способствует быстрой смене поколений, а значит, и способности вида быстро приспосабливаться к меняющейся среде. Эта точка зрения развивается и в настоящее время, в том числе и в отношении животных, которые не подвергаются прямому истреблению: если у животных нет врагов, то среди них ослабляется действие отбора, им не нужно совершенствоваться в борьбе за существование, не нужно быстро эволюционировать, они могут себе позволить долгожительство, и гены старения у них элиминируются [8]. С гипотезой плейотропии генов старения (гены старения сцеплены с какими-то полезными в молодом возрасте признаками [23]) связь долгожительства и отсутствия врагов также сочетается: поскольку гены, определяющие старение, всё же имеют возможность проявиться, то они подвергаются отбору и могут быть элиминированы, несмотря на связь с полезным признаком. При всем при этом, долгожительство означает и незначительные проявления

старения, а значит и способность к размножению в течение всей жизни.

Приведенным интерпретациям механизмов старения противоречит ряд сведений о летучих мышях, в том числе и наши данные. В связи с этим, в настоящей работе даётся иное объяснение долгожительства этих животных и дана оценка того, насколько целесообразно использование летучих мышей в качестве модельного объекта для экспериментальных исследований механизмов долголетия.

Продолжительность жизни летучих мышей

Сравнительно недавно был опубликован большой обзор о продолжительности жизни летучих мышей в связи с проблемами биогеронтологии, в котором собран ряд сведений о рекордах их долгожительства и соответствующих исследованиях [16]. Самым большим рекордом является случай, когда в Сибири была обнаружена ночница Брандта, *Myotis brandtii*, имевшая возраст 38 лет [13]. Поскольку в умеренном климате летучие мыши несколько месяцев проводят в зимней спячке, то естественно возникло предположение о том, что именно в этом и надо искать причину долголетия. Однако было установлено, что летучие мыши тропических видов тоже отличаются долгожительством. Исследователи данного явления обычно обращались к изучению молекулярных и физиологических основ долголетия. В этой области накоплен большой объем фактов, но до сих пор не получено убедительного объяснения того, почему летучие мыши так долго живут. При этом, согласно данному обзору, все исследователи сходятся во мнении, что причины долголетия лежат в тех процессах, которые постулируются в эволюционных концепциях старения, подобным приведённым выше. Аналогичное мнение высказывается и другими авторами, обращавшимися к обобщению материалов о долгожительстве летучих мышей [22].

Несмотря на составление внушительных обзоров, цитированные выше авторы не привели сведений по одному важному вопросу: как часто летучие мыши доживают до 20–30-летнего возраста в естественной среде? По крайней мере, для некоторых видов летучих мышей есть данные о том, что их представители обычно живут значительно меньше, а долгожители среди них редки. Например, для прудовой ночницы, *Myotis dasycneme*, на основании данных о смертности, были проведены расчеты максимальной и средней продолжительности жизни и оказалось, что средняя продолжитель-

ность жизни — 2,8 года, максимальная — 13 лет. В то же время, известен один рекорд их долгожительства — 19,5 года [19]. Для водяной ночницы, *Myotis daubentonii*, как на основании расчетов, так и прямых наблюдений, разными исследователями были получены сходные характеристики средней продолжительности жизни — 3–5 лет, при том что рекорд долгожительства водяной ночницы — 28 лет [15]. В сообщении о самом большом рекорде долгожительства также указывается, что подобные случаи редки: от 1544 окольцованных ночниц Брандта было получено только 12 возвратов спустя более 26 лет [13].

Данные о продолжительности жизни летучих мышей постепенно накапливаются, потому что уже несколько десятилетий ведутся работы по их кольцеванию. Это проводится обычно не столько с целью исследования долголетия, сколько для изучения миграций или без конкретной цели. Для исследования естественной продолжительности жизни этот способ, возможно, не вполне достаточен, потому что сама процедура кольцевания может негативно отразиться на выживании летучих мышей. В отличие от птиц, летучие мыши плохо переносят эту процедуру: грызут кольца, повреждая себе покровы, покидают привычные места обитания. При некачественном кольцевании и неудачной конструкции колец массовая акция может резко снизить численность летучих мышей [11].

В связи с этим, помимо кольцевания, для исследования естественной продолжительности жизни летучих мышей требуются и иные сведения. Необходимо принять во внимание тот факт, что эти животные начинают размножаться в возрасте один или два года и могут принести несколько потомков в течение жизни. В умеренном климате летучие мыши размножаются один раз в год, в тропиках — чаще. Самки могут пропускать некоторые сезоны, но совершенно очевидно, что они не теряют способности к размножению после рождения первого детёныша. Факты перерывов в размножении расцениваются, скорее, как исключения, чем правило [14]. Это означает, что за 20–30 лет, которые могут прожить летучие мыши, даже в умеренном климате численность популяции может существенно возрасти при благоприятных условиях или же восстановиться после какой-нибудь катастрофы. Следовательно, для оценки того, насколько распространено среди летучих мышей долгожительство, целесообразно обратиться к сведениям о темпах роста их численности. Обычно тенденции,

скорее, негативны — по крайней мере в Европе. Все европейские виды занесены в «Красный список Всемирного союза охраны природы» и в другие Красные книги. Они все считаются редкими, уязвимыми, и во всех европейских странах предпринимаются меры для их сохранения. В целом, летучие мыши отличаются низкими темпами размножения популяций [14].

Необходимо отметить также, что факты уничтожения летучих мышей хищниками описаны в большом числе. Например, на зимовках в Поволжье отмечены случаи уничтожения спящих летучих мышей мелкими млекопитающими. Спящие летучие мыши могут стать добычей не только мелких хищников, но грызунов и землероек, так как зимние убежища нередко доступны для нелетающих животных [3]. В летний период летучих мышей часто ловят совы и другие хищные птицы. Мелкие хищные млекопитающие, в том числе и домашние кошки, иногда специализируются на ловле летучих мышей в момент вылета из убежищ. Описан случай, когда домашний кот поймал несколько десятков водяных ночниц за несколько недель [15].

Таким образом, ряд данных свидетельствует о том, что к мнению о возникновении способности к долгожительству из-за отсутствия врагов надо относиться с осторожностью. Для его более полной оценки целесообразно обратиться к результатам наблюдений конкретных популяций летучих мышей. Популяции территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области представляются пригодным объектом для такого рода исследований, потому что они, во-первых, довольно обособлены, а во-вторых, в них несколько десятилетий назад произошло резкое падение численности и в настоящее время можно оценить темпы её восстановления.

Смертность и восстановление численности летучих мышей на примере популяций Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Территория Санкт-Петербурга и Ленинградской области представляет особый интерес в отношении исследования летучих мышей, потому что на ней есть значительное количество пещер (искусственного происхождения), пригодных для их зимовок. В этих пещерах отмечали летучих мышей шести видов: водяная ночница, прудовая ночница, ночница Брандта, ночница Наттерера, *Myotis nattereri*, бурый ушан, *Plecotus auritus* и северный кожанок, *Eptesicus nilssonii*. Ушан может зимовать

в более холодных убежищах (колодцы, небольшие гроты), а северный кожанок их предпочитает и в больших пещерах встречается редко. Для ночниц требуются глубокие и тёплые укрытия. На рассматриваемой территории, кроме пещер, для них мало подходящих зимних укрытий, и поэтому большая часть летучих мышей может быть учтена в ходе обследования пещер [6]. Для данных видов дальние миграции нехарактерны: обычно они не улетают далеко от зимних убежищ. Максимальное расстояние отмечено для прудовой ночницы — 300 км [19]. (Прудовые ночницы являются самыми крупными из указанных, и они способны к более быстрому полёту, чем другие.) На территории соседних субъектов РФ (Вологда, Псков, Новгород, Карелия) подобные пещеры практически отсутствуют, так же как и в Финляндии. В Эстонии есть значительное число пещер, но они имеют меньшую площадь и удалены от скоплений пещер Ленинградской области на сотни километров [4]. В связи с этим, Ленинградская область имеет, по всей вероятности, относительно обособленные популяции летучих мышей, зимующих в пещерах.

Большая часть пещер активно исследовалась в 1950–60-е гг. [9–11]. К сожалению, при этом прямо или косвенно было уничтожено несколько тысяч летучих мышей. Несколько сотен экземпляров было уничтожено для зоологических коллекций и для выяснения того, как меняется доля оплодотворённых самок во время зимовки. Массовое кольцевание, предпринятое в то же время, также оказало негативное воздействие на их численность. За несколько лет было окольцовано 2800 особей, после чего было получено 370 возвратов, из которых большая часть — только в течение одного года после кольцевания, хотя при консервативности летучих мышей в выборе зимовок и большой продолжительности их жизни возврат должен быть значительно большим. При этом отмечалось, что обычно летучие мыши покидали зимовки сразу после кольцевания (то есть зимой), и чем грубее проводилось кольцевание, тем меньше был возврат. В одной большой группе пещер — Саблино — в то время за несколько лет численность летучих мышей сократилась в 5 раз [11]. Косвенным образом могло быть уничтожено ещё множество летучих мышей, потому что сам факт их беспокойства во время зимовок приводит к частым вынужденным пробуждениям, расходу энергии, истощению и гибели. Полного учёта численности во всех пещерах в то время не проводилось. Однако если в течение

нескольких лет была возможной добыча сотен летучих мышей, и факты падения численности стали заметны не сразу, то значит, их общая численность составляла несколько тысяч экземпляров. В то же время, летучие мыши не могли быть полностью истреблены, потому что пещеры имеют значительную площадь и трудны для полного обследования. Очевидно, что несколько сотен летучих мышей в них сохранилось.

В 2007–2009 гг. нами проведены исследования состояния популяций летучих мышей на данной территории. Окончательный их подсчёт во всех пещерах, проведённый в конце зимовки 2009 г., показал следующие цифры: 142 ушана, 1244 прудовых ночниц, 276 водяных ночниц, 112 ночниц Брандта, 59 ночниц Наттерера, 24 северных кожанка — всего 1858 летучих мышей. При этом основная часть летучих мышей скапливается в одной самой большой пещере в группе Староладожских (таблица).

Необходимо отметить, что зимовки страдают от фактора беспокойства — они бесконтрольно по-

сещаются туристами (что отмечалось и ранее — в 1950–60-е гг.). Вероятно, в одном скоплении пещер — Саблино — это отражается на состоянии зимовок, хотя эти пещеры имеют большую площадь и при интенсивном росте численности летучих мышей они могли бы найти там убежища. Во многих других пещерах условия для их зимовок благоприятны, однако за 50 лет общая численность популяций, очевидно, даже не восстановилась. Это означает, что множество летучих мышей погибает до достижения максимального возраста. Различия в численности представителей разных видов соответствуют сведениям об истреблении: наибольший ущерб был нанесён популяциям ушана и ночницы Брандта. Эти виды, во-первых, считались самыми массовыми и пригодными для экспериментов, а во-вторых, представляли интерес для исследования «криптических видов»: считается, что среди них есть несколько видов-двойников. Для выявления различий между ними использовались серии коллекционных образцов [12].

Численность летучих мышей на зимовках в пещерах Ленинградской области

| Название пещер, число пещер в группе | Общая протяжённость штолен, м | Годы обследования | Виды летучих мышей | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|
| | | | ушан | прудовая ночница | водяная ночница | ночница Брандта | ночница Наттерера | северный кожанок |
| Корповская, 1 | 400 | 2008 | 8 | 6 | 29 | 1 | – | 1 |
| | | 2009 | 9 | 6 | 26 | 6 | – | 2 |
| Борщевские, 4 | 1200 | 2008 | 12 | 7 | 10 | 2 | – | 1 |
| | | 2009 | 11 | – | 13 | – | – | 1 |
| Староладожские, 3 | 6000 | 2008 | 25 | 956 | 209 | 31 | – | 1 |
| | | 2009 | 23 | 1228 | 189 | 20 | – | – |
| Саблинские, 12 | 8200 | (2008)* | (4)* | (1) | (3) | – | (12) | – |
| | | 2009 | 67 | 9 | 17 | 26 | 52 | 3 |
| Ребровские, 3 | 750 | 2008 | 2 | 1 | 10 | 2 | – | – |
| | | 2009 | 6 | – | 17 | 8 | – | – |
| Рождественские, 3 | 90 | 2008 | – | – | – | – | – | – |
| | | 2009 | 1 | – | – | 1 | – | 1 |
| Ям-Тёсовская, 1 | 10 | 2008 | 2 | 1 | – | – | – | – |
| | | 2009 | – | – | – | – | – | – |
| Телезские, 4 | 450 | (2008) | (1) | – | – | (3) | – | – |
| | | 2009 | 7 | 1 | – | 38 | 7 | 6 |
| Ящерская, 1 | 10 | 2008 | – | – | – | – | – | 1 |
| | | 2009 | – | – | – | – | – | 3 |
| Святая, 1 | 10 | 2008 | – | – | – | – | – | 4 |
| | | 2009 | – | – | 1 | – | – | 7 |

* В скобках указаны неполные данные 2008 г. по тем группам пещер, которые не удалось обследовать полностью

Гибель летучих мышей в естественной среде наблюдать трудно, но некоторые сведения по данному вопросу были получены. Летучие мыши иногда тонут в подземных водоёмах. Обычно в конце зимовки обнаруживается некоторое количество мёртвых экземпляров в воде. Следы мелких млекопитающих (крыс, мелких грызунов, домашних кошек и енотовидной собаки) также регулярно обнаруживались вблизи зимних убежищ или внутри пещер. Вполне вероятно, что ими уничтожается некоторое количество летучих мышей. К концу зимовки практически всегда их численность несколько уменьшается. При этом, в пещерах часто происходят обвалы или наводнения, что также может уничтожить летучих мышей.

В ходе летних наблюдений, выполненных с помощью ультразвукового детектора, было установлено, что летучие мыши избегали мест, где во множестве скапливались птицы — к примеру чайки. Если они избегают встреч с птицами, то это означает, что последние представляют для них угрозу, то есть некоторое количество летучих мышей уничтожается птицами в летний период.

Таким образом, часть летучих мышей погибает в результате «несчастных случаев», часть истребляется хищниками и, в результате, их численность растёт медленно. Случаи долгожительства, по видимому, редки и на обследованной территории.

Причины долгожительства летучих мышей

Таким образом, если обратиться к исследованию летучих мышей в естественной среде, то упомянутые эволюционные концепции старения не подтверждаются. При их обсуждении необходимо принять во внимание тот факт, что есть мелкие млекопитающие, у которых врагов мало, но которые не отличаются долгожительством. Например, представители отряда насекомоядных — ежи, кроты, землеройки — относительно редко истребляются хищниками. Ежи защищены иглами, а кроты и землеройки имеют пахучие железы, и хищники их обычно не едят. Рекорд долгожительства обыкновенного ежа, *Erinaceus europaeus* — 11,2 года, землеройки обыкновенной бурозубки, *Sorex araneus*, — 3,2 года [21], обыкновенного крота *Talpa europaea* — 4 года [18].

Для объяснения этих фактов целесообразно вернуться к первому мнению, которое по этому поводу высказывалось: причину долгожительства следует искать в большой продолжительности неактивного состояния организма. Это мнение не-

сколько затерялось на фоне иных соображений, связанных с эволюционными концепциями старения. Однако, как мы выяснили, есть все основания от них отказаться. Чтобы предложить альтернативу, важно обратить внимание на то, что по мере жизни организма в нём неизбежно происходят изменения, эти изменения не всегда полезны, эти изменения идут в определённых направлениях, а значит, в какой-то момент они неизбежно приводят к невозможности дальнейшего существования организма. Значит, если в организме происходит мало изменений, то это приводит к замедленному старению, и наоборот. В таком случае, медленное старение летучих мышей объясняется, в первую очередь, тем, что они большую часть жизни спят. В относительно холодном климате они полгода проводят в спячке. Летом они тоже спят много времени. Обычно они активно питаются около часа или двух после заката, а потом отдыхают. Перед рассветом они вновь вылетают в поисках корма на некоторое время, а затем большую часть светлого времени суток спят. Если ночью идёт дождь, то они могут не вылетать кормиться, а продолжать спать. Их сон, правда, регулярно прерывается как зимой, так и летом, но всё же продолжительность сна велика. Таким образом, они большую часть жизни малоактивны — в организме происходит относительно мало изменений, и по этой причине механизмы старения действуют в замедленном темпе. Упомянутые выше представители отряда насекомоядных — в особенности землеройки — активны более продолжительное время (ежи, правда, впадают в зимнюю спячку).

Медленное размножение летучих мышей также способствует долгожительству, поскольку размножение — это одно из изменений, которое претерпевает организм, и поэтому чем чаще и интенсивнее животное размножается, тем быстрее оно стареет, и наоборот — чем реже размножается, тем медленнее стареет. Наибольшие рекорды долгожительства летучих мышей принадлежат тем видам, для которых характерно относительно медленное размножение — один раз в год, и наоборот, некоторые тропические летучие мыши размножаются чаще и максимальная продолжительность жизни у них меньше — 7, а не 20–30 лет [16]. Важно отметить также, что самые большие рекорды долгожительства принадлежат самцам. Среди упомянутых выше сибирских ночниц Брандта не было ни одной самки. Возможно, это связано с тем, что

организм самок претерпевает больше изменений, связанных с размножением, чем организм самцов.

Воздействие света тоже должно быть принято во внимание при анализе причин долгожительства. Свет также приводит к изменениям в организме, а на летучих мышей он воздействует мало, поскольку большую часть жизни они проводят в темноте. Как известно, свет оказывает воздействие на функции желез внутренней секреции и на другие физиологические или молекулярные процессы, и поэтому специфика светового режима тесно связана с состоянием организма, и в том числе с процессом старения. Длительное воздействие света старение ускоряет, и наоборот [1]. Интересно, что у видов летучих мышей, которые проводят много времени в пещерах, способность к долгожительству развита в большей степени [22]. Это связывают с тем, что они лучше защищены и, соответственно, в них более интенсивно происходили постулируемые процессы отбора нежелательных генов. Однако при этом не приводится сравнительных данных об обстоятельствах гибели летучих мышей. Вполне вероятно, что в данном случае свет имеет большее значение: в пещерах темнота абсолютна, в отличие от многих других убежищ, которые используют летучие мыши (трещины в коре деревьев, дупла, постройки человека, щели в скалах).

Представленные факты и соображения о летучих мышях могут быть использованы и при объяснении других аномалий долгожительства. К примеру, внимание некоторых геронтологов привлекают грызуны голые землекопы, *Heterocephalus glaber*, которые живут значительно дольше, чем другие грызуны сходного размера, — около 30 лет, и проявления старения у них выражены слабо [5, 24]. Голые землекопы живут под землёй, практически не выходя на поверхность, они отличаются пониженными темпами метаболизма, температура тела у них ниже, чем, например, у домовых мышей. В этом, по-видимому, и нужно искать причины их долгожительства — стабильная среда, защищённость от света, низкий темп метаболизма. Изменения в организме идут медленно и, соответственно, старение также идёт медленно. Однако, как и в случае летучих мышей, такое простое объяснение обычно не рассматривается. Некоторые исследователи ищут у голых землекопов «отменённую программу старения» [5] и развивают на этой основе эволюционные концепции старения [7], хотя, так же как и в случае летучих мышей, в геронтологических ис-

следованиях голых землекопов недостаточно сведений о том, как часто эти животные доживают до максимального возраста в естественной среде.

Вероятно, в животном мире могут быть найдены и другие подобные «аномалии». Возникает вопрос, насколько важно и нужно их вовлечение в практику исследования молекулярных и физиологических основ старения? В цитированном выше обзоре о долголетию летучих мышей проводится мысль о том, что нужно интенсифицировать эти исследования и внести модельный вид летучих мышей в число лабораторных животных, таких как дрозофила, крыса или домовая мышь. Однако подобные усилия представляются чрезмерными, потому что принципиально новых сведений о механизмах старения они не дадут. Хотя исследования этих животных, безусловно, интересны — в особенности такие, которые основаны на прямых наблюдениях в природе. Пренебрежение данными о жизни животных в естественной среде приводит к ошибкам в построении теорий старения.

Литература

1. Анисимов В. Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в медицине. СПб.: Система, 2007.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические основы старения. СПб.: Наука, 2008.
3. Ильин В. Ю. Естественные враги рукокрылых Пензенской области // В кн.: Рукокрылые. Киев: Наук. думка, 1988. С. 152–156.
4. Мазинг М. В. О местах зимовок рукокрылых в Эстонии // В кн.: Рукокрылые (Chiroptera). М.: Наука, 1980. С. 196–198.
5. Мил Дж., Эндрей Й., Люис К., Бафенштейн Р. Механизмы старения голого землекопа: случай запрограммированного старения // Рос. хим. журн. 2009. Т. 53. С. 64–72.
6. Попов И. Ю., Ковалёв Д. Н., Островский А. Н. Звери подземелья // Природа. 2009. № 9. С. 59–67.
7. Северин Ф. Ф., Скулачёв В. П. Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 37–48.
8. Скулачёв В. П. Как отменить программу старения организма? // Рос. хим. журн. 2009. Т. 53. С. 125–140.
9. Стрелков П. П. Материалы по зимовкам летучих мышей в европейской части СССР // Тр. Зоол. ин-та. 1958. Т. XXV. С. 255–303.
10. Стрелков П. П. Экологические наблюдения за зимней спячкой летучих мышей (Chiroptera, Vespertilionidae) Ленинградской области // Тр. Зоол. ин-та. 1971. Т. 48. С. 251–303.
11. Стрелков П. П. Опыт кольцевания рукокрылых в зимних убежищах // В сб.: Материалы первого всесоюзного совещания по рукокрылым. Л.: ЗИН АН СССР, 1974. С. 21–30.
12. Стрелков П. П., Бунтова Е. Г. Усатая ночница (*Myotis mystacinus*) и ночница Брандта (*Myotis brandtii*) в СССР и взаимоотношения этих видов. Сообщение 1 // Зоол. журн. 1982. Т. LXI. Вып. 8. С. 1227–1242.
13. Хританков А. М., Оводов Н. Д. О долгожительстве ночниц Брандта (*Myotis brandtii* Eversmann) в Средней Сибири // *Plecotus et al.* 2001. № 4. С. 20–24.

14. *Barclay R. M. R., Ulmer J., MacKenzie C.J.A. et al.* Variation in the reproductive rate of bats // *Canad. J. Zool.* 2004. Vol. 82. P. 688–693.
15. *Bogdanowicz W.* *Myotis daubentonii* // *Mammalian species.* 1994. Vol. 475. P. 1–9.
16. *Brunet-Rossini A. K., Austad S. N.* Aging studies on bats: a review // *Biogerontology.* 2004. Vol. 5. P. 211–222.
17. *Goswami A.* *Craseonycteris thonglongyai* (On-line) // *Animal Diversity Web.* 1999. (Accessed June 29, 2009 at <http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site>).
18. *Grzimek B.* (Ed.) *Grzimek's Animal Life Encyclopedia.* Mammals I–IV. New York: McGraw-Hill Publishing Company, 1990.
19. *Limpens H. J. G. A., Lina P. H. C., Hutson A. M.* Action plan for the conservation of the pond bat in Europe (*Myotis dasycneme*) // *Council of Europe. Nature and Environment.* 2000. № 108.
20. *Medawar P. B.* *An Unsolved Problem of Biology.* London: Lewis, 1952.
21. *Weigl R.* Longevity of Mammals in Captivity; from the Living Collections of the World. Stuttgart: Kleine Senckenberg-Reihe 48, 2005.
22. *Wilkinson G. S., South J. M.* Life history, ecology and longevity in bats // *Aging Cell.* 2002. № 1. P. 124–131.
23. *Williams G. C.* Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution.* 1957. Vol. 11. P. 398–411.
24. *Wolf N. S., Austad S.* Introduction: Lifespans and Pathologies Present at Death in Laboratory Animals // In: *The comparative biology of aging / Ed. N. S. Wolf.* Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer, 2010. P. 1–27.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 179–185

I. Yu. Popov, D. N. Kovalev

**CIRCUMSTANCES OF THE LONGEVITY OF BATS
(BASED ON THE STUDIES OF BATS OVER THE TERRITORY AROUND SAINT-PETERSBURG)**

St. Petersburg State University, Biological Institute, 2, Oranienbaumskoye sh., Stary Peterhof,
St. Petersburg 198504, Russia; e-mail: igorioshapopov@mail.ru

According to Medawar's concept on the accumulation of harmful mutations, bat longevity should be explained by the fact, that they have no enemies: since the organisms were not being exterminated at the young age, the selection towards longevity took place at their ancestors; the specific mutations causing senescence have not been accumulating. However bats have natural enemies, and in natural environment bats usually die long before maximum lifespan. This is confirmed by direct observations and, especially, by the fact, that the bat populations increase slowly. In 1950–60s the bat populations declined over the territory around Saint-Petersburg because of inappropriate scientific research (mass sampling, unsuccessful banding and experiments), and they still cannot reach the past condition. The bat longevity is caused by long periods of the inactive condition, slow reproduction rate, little light exposure. Concept of mutations accumulations have to be rejected. The following concept is proposed instead: senescence results from any change in organism, i. e. the changes of an organism are inevitable, are not always healthy, and are possible in definite directions, that is why they become unhealthy in a moment.

Key words: *accumulation of mutations, bats, aging, longevity*

В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева

ОГРАНИЧЕНИЕ ДИЕТЫ УВЕЛИЧИВАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ У СТЕРИЛЬНЫХ И НЕСТЕРИЛЬНЫХ САМОК *D. MELANOGASTER*: СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ

Институт проблем управления РАН, Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: novoselc@yandex.ru

Эксперименты показывают, что умеренное ограничение питания у плодовых мушек вызывает увеличение продолжительности жизни (ПЖ). В последние годы выяснилось, что при ограничении питания ПЖ увеличивается и у стерильных самок, что было объяснено перестройкой метаболизма из-за инсулинового сигналинга. Предлагается гипотеза о восстановлении стационарности в организме при сокращении поступления энергии из-за ограничения питания. При этом сокращается репродукция, начинается перестройка метаболизма и увеличивается выход субстратов. Увеличение ПЖ оказывается побочным результатом такой перестройки. Моделирование показало, что при ограничении питания у нестерильных самок для получения наблюдаемого увеличения ПЖ достаточно одного лишь сокращения репродукции.

Ключевые слова: ограничение диеты, стерильные мутанты, продолжительность жизни, репродукция, инсулиновый сигналинг, моделирование, *D. melanogaster*

При исследованиях на дрозофиле влияние ограничения питания (caloric restriction — CR) на продолжительность жизни (ПЖ) долго было не очевидным [10, 22, 23, 27]. Только в последние годы, похоже, утвердилась точка зрения, что ограничение питания приводит к увеличению ПЖ и у плодовых мушек [7, 11, 24, 34]. Долгое время считалось, что недостаток ресурсов приводит к сокращению репродукции, что означает уменьшение расхода энергии и, следовательно, производства активных форм кислорода (АФК). Старение при этом замедлялось, а ПЖ увеличивалась [21, 31, 39].

Однако в последнее время было выяснено, что при ограничении питания ПЖ увеличивается не только у нормальных, но и у стерильных мутантных мух [25, 26]. Поскольку у стерильных мух экономии за счет снижения репродукции принципиально не может возникнуть, встал вопрос о том, какие другие механизмы могут отвечать за увеличение ПЖ. Оказалось, что в этом случае увеличение ПЖ идет за счет возрастания экономичности

метаболизма, которое может вызываться, в первую очередь, инсулиновым сигналингом [19].

Таким образом, встал вопрос о роли разных путей увеличения ПЖ за счет перераспределения ресурсов при сокращении репродукции, с одной стороны, и за счет механизмов перестройки метаболизма, с другой. В настоящей работе выдвигается гипотеза, объединяющая обе точки зрения.

Увеличение ПЖ и репродукция у дрозофилы при ограничении диеты

В 1996 г. Т. Чепмэн и Л. Партридж наблюдали увеличение ПЖ у самок *D. melanogaster* [7]. В работе была выявлена немонотонная зависимость ПЖ от доступности корма. Максимум наблюдался, когда мухи получали ровно половину полного питания (full feeding — FF). Было отмечено снижение производства яиц при уменьшении доступности пищи. Авторы утверждали, что уменьшение ПЖ можно объяснить возрастанием репродуктивной активности. В 2002 г. были опубликованы данные об увеличении ПЖ у самок *D. melanogaster*, сначала содержащихся вместе, а затем разделенных на контрольную группу и группу с ограничением питания. Во второй группе ПЖ возрастала [34].

В 2003 г. вышла работа В. Мэйра и соавт., в которой анализировалось увеличение ПЖ при ограничении питания у нестерильных дрозофил. Было показано, что когда мушки переключаются с ограниченной диеты на полноценную, смертность возрастает до уровня, характерного для мушек, содержащихся на полноценной диете. При переключении с полноценной диеты на ограниченную смертность снижается до уровня смертности мушек на ограниченной диете [24]. В 2005 г. в работе [11] снова было продемонстрировано, что ПЖ у дрозофилы при ограничении энергетической ценности

питания возрастает, причем у самок этот эффект выражен в большей степени, чем у самцов. Было высказано предположение, что причиной такого увеличения является снижение продукции яиц [17].

Таким образом, последние работы показывают, что ограничение диеты у плодовых мушек приводит к сокращению репродукции и к увеличению ПЖ. «Долгоживущие самки при ограниченной диете имеют наибольшее отношение ресурсов, вложенных в соматическое поддержание, и ресурсов, вложенных в яйценесение», — считают авторы группы М. Татара [30].

Стерильные самки

Во всех предыдущих экспериментах использовали нормальных (нестерильных) самок. Однако особую роль в понимании механизмов связи ПЖ с процессами в организме сыграли эксперименты с ограничением питания у стерильных мух, поскольку у таких мух перераспределение энергии с репродукции на самоподдержание принципиально невозможно.

В работе [26] изучали стерильных самок дрозофил генотипа *ovo*, и было показано, что при ограничении диеты ПЖ у них увеличивается. В результате, большое внимание стали уделять альтернативным путям реализации связи «ограниченное питание — увеличение ПЖ», в частности вопросам инсулинового сигналинга у дрозофил [6, 19].

Еще раньше Т. Гуд и М. Татар [15] использовали в экспериментах с ограничением диеты стерильных мутантных *orb*-самок дрозофилы. Они отметили, что смертность (а следовательно, и ПЖ) у стерильных дрозофил не зависит от ограничений в питании. Фактически же, наблюдавшиеся в их экспериментах изменения все же наступали*, но с большим запаздыванием, так что Т. Гуд и М. Татар предпочли предположить их практическое отсутствие.

Таким образом, в последние годы стало понятным, что увеличение ПЖ при ограничении энергетической ценности питания объясняется, по меньшей мере, двумя причинами — перемещением ресурсов от репродукции к соматике и повышением эффективности метаболизма, возможно, из-за инсулинового сигналинга [1, 19].

* Это видно, например, на рис. 3, В [15], где от момента переключения питания до заметных изменений в уровне смертности проходит 7 сут.

Инсулиновый сигналинг

Старение может модулироваться сигналами внешней среды. На первом месте среди кандидатов на роль передающих механизмов оказывается инсулиновый сигналинг. В последнее время появилось множество работ, посвященных анализу инсулинового сигналинга и его роли в продлении жизни у животных. Мы ограничимся лишь некоторыми из них.

Упрощенная схема инсулинового сигналинга показана на рис. 1. В ответ на изменение условий питания в геноме дрозофилы меняется экспрессия лигандов — инсулиноподобных пептидов *DILP*, которые активируют инсулин/инсулиноподобный фактор роста *InR*. Проникая внутрь клеток, он передает сигнал на *CHICO* — субстрат инсулинового рецептора *IRS*. Этот сигнал поступает к киназам (в частности, *dPI3*). Активности киназ противодействует фосфатаза *dPTEN*, которая снижает инсулиновый сигналинг. Транскрипционный фактор *dFOXO* влияет на экспрессию генов: снижение инсулинового сигналинга и увеличение экспрессии *dFOXO* увеличивают ПЖ [1, 6].

Экспериментальные данные, говорящие о влиянии конечного звена инсулинового сигналинга *dFOXO* на ПЖ, противоречивы. Сверхэкспрессия *dFOXO* в жировом теле дрозофил увеличивает ПЖ у самок, уменьшая репродукцию [13]. В то же время, эндокринные манипуляции могут замед-

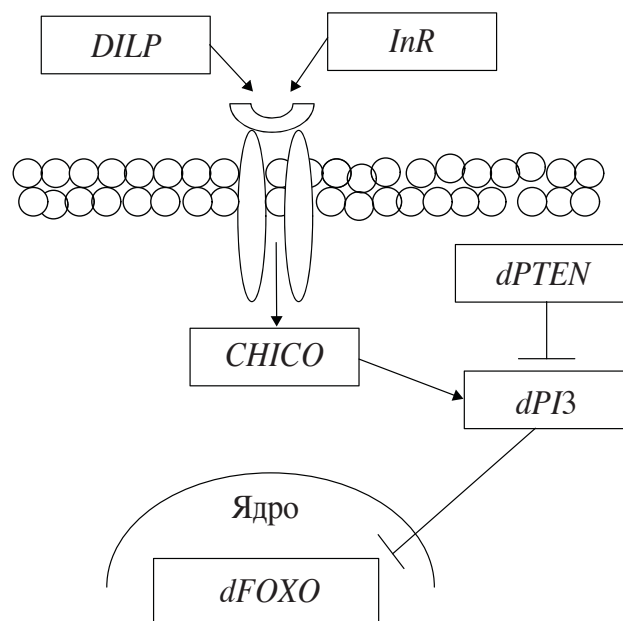


Рис. 1. Инсулиновый сигналинг у дрозофилы. Внутриклеточное пространство находится ниже клеточной мембраны (объяснение в тексте)

лять старение без изменения репродукции [38], а увеличения ПЖ не обнаружено ни у дикого типа дрозофил, ни у нечувствительных к инсулиновому сигналингу трансгенных *dFOXO* мух [19]. Наконец, продемонстрировано, что для увеличения ПЖ при ограничении питания *dFOXO* вообще не нужен [14]. Даже в отсутствие *dFOXO* ограничение питания увеличивает ПЖ, но наличие активного *dFOXO* усиливает реакцию организма на такое ограничение. Инсулиновый сигналинг связан со многими путями регуляции ПЖ. Так, он участвует в регуляции метаболического гомеостаза [6]. Наряду с инсулиновым сигналингом, в организме мух работает целый ряд механизмов (TOR-сигналинг [20], гены *SIR2* [31, 35], стресс-резистивные пути сигналинга [9]). Это означает, что каждый фактор на рис. 1 находится под влиянием множества сигналов, идущих как от внешней, так и от внутренней среды.

Таким образом, вопрос о регуляции ПЖ разными сигналами, идущими от внешней среды, в настоящее время находится в стадии разработки и пока далек от разрешения.

Стационарность метаболизма и увеличение ПЖ

В настоящем разделе высказывается гипотеза о механизмах сохранения стационарного состояния метаболизма как возможной причины изменения ПЖ при ограничении питания.

Стационарность — необходимый элемент жизненных процессов [2]. Так как при ограничении питания происходит снижение притока энергии, энергетическая стационарность нарушается, и начинаются процессы ее восстановления. Что происходит при этом с ПЖ — вопрос второго по-

рядка. Поэтому можно выдвинуть следующую гипотезу.

Главной целью организменной регуляции при сокращении питания является обеспечение стационарности метаболизма, а изменение ПЖ оказывается лишь побочным эффектом.

В организме животных все механизмы управления многократно дублированы. Так, в системе кровообращения при действии факторов, снижающих артериальное давление, запускается целый ряд сменяющих друг друга механизмов (более десяти), работающих в интервалах от секунд до многих лет [16]. Чем медленнее эти механизмы, тем более они эффективны с точки зрения энергетики.

Аналогичным образом, по-видимому, обстоит дело и с ограничением питания. Здесь также одновременно включаются механизмы, направленные на восстановление стационарности. Одна часть этих механизмов связана с сокращением расхода энергии, другая — с увеличением ее поступления (рис. 2).

Механизмы, направленные на сокращение энергетических расходов, приводят к сокращению репродукции. Механизмы снижения продукции яиц начинают работать немедленно после уменьшения притока энергии. Если такого сокращения достаточно для достижения стационарного состояния, то процесс на этом завершается. Если же сокращения репродуктивных расходов для установления стационарного состояния недостаточно, начинает проявляться начавшаяся ранее перестройка механизмов получения энергии. Это касается как отбора субстратов из пищи (повышение эффективности пищеварения [4]), так и метаболизма (повышение его экономичности).

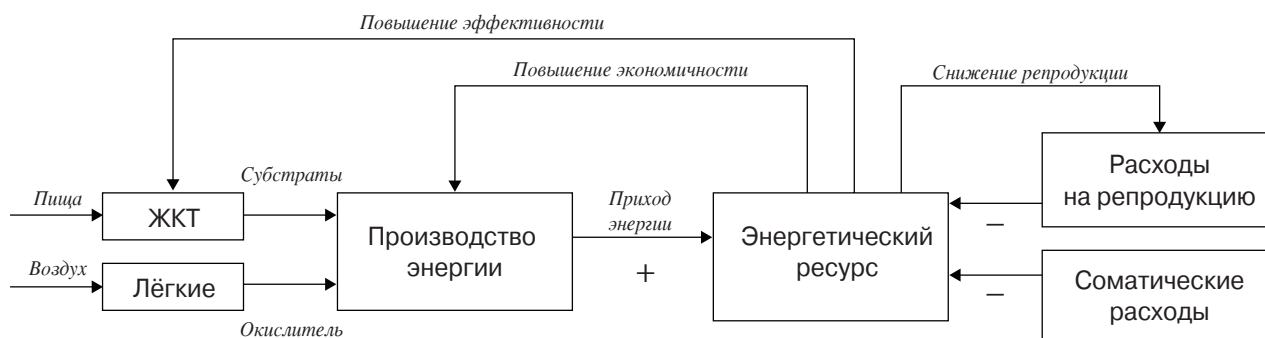


Рис. 2. Регуляция энергетического метаболизма.

При диетических ограничениях уменьшается приток субстратов в систему. Для сохранения баланса энергии уменьшается ее расход, увеличивается приток. Для этого увеличивается получение субстратов из пищи и экономичность производства энергии

Разумеется, эти процессы более медленны по сравнению с быстрым прекращением производства яиц. Об этом можно судить, например, по изменению смертности после переключения с режима ограниченного питания на полное питание у нестерильных [24] и стерильных [26] мух. Если у несущихся мух смертность восстанавливается через 1–2 дня после переключения, то у стерильных мутантов переход длится до 14 дней. В первом случае причина лежит в производстве яиц, во втором — в перестройке метаболизма и пищеварения.

Репродукция играет важную роль в жизни животного организма, так что после восстановления стационарности должен начаться процесс «вытеснения» быстродействующих механизмов более медленными [2]. Можно поэтому ожидать, что процесс производства яиц после завершения перестройки вновь восстановится.

У стерильных мух, не имеющих расходов на репродукцию, перестройка пищеварения и метаболизма начинает сказываться сразу.

Как показано в предыдущем разделе, поиск конкретных механизмов перестройки метаболизма у дрозофилы в настоящее время продвинулся довольно далеко. Что касается перестройки процессов пищеварения, то для дрозофилы данные в настоящее время отсутствуют, хотя для нематод *C. elegans* исследования уже начались [8, 37].

В любом случае, в метаболической системе должно установиться стационарное состояние, для чего происходит перераспределение потоков энергии: ее расход должен стать равным приходу. Тогда в соответствии с теорией окислительных повреждений (уменьшением производства АФК) в организме из-за возможного сокращения расхода энергии возникает тенденция к уменьшению темпа накопления таких повреждений и увеличению ПЖ. Таким образом, увеличение ПЖ может быть лишь побочным результатом перестроечных процессов, возникающих при ограничении питания.

Анализ данных В. Мэйра и соавт. [24]

В настоящей статье анализируются и моделируются результаты, приведенные группой Л. Партридж в основной статье [24]. Позже эта группа опубликовала ряд статей, в которых представлены результаты дальнейших исследований [25, 26, 33]. Чтобы оценить значение выводов, сделанных в работе В. Мэйра и соавт., их можно сравнить с результатами статьи Т. Чепмэн и Л. Партридж [7]. Основное различие в экспери-



Рис. 3. Гипотетический вариант включения механизмов регуляции метаболизма.

На рисунке показаны относительный репродуктивный успех (95% доверительный интервал) и продолжительность жизни (сут) в зависимости от уровня питания (на основе [7, 31]):

А — сокращение репродукции; Б — возможное повышение эффективности работы ЖКТ и экономичности производства энергии; В — голодание

ментальных условиях состояло в том, что мушки на полном питании (FF-мушки) в экспериментах [7] получали пищу, содержащую 100 г дрожжей и 100 г сахара, а FF-диета в работе [24] содержала 150 г дрожжевой муки и 150 г декстрозы. Это означает, что смесь дрожжевой муки с декстрозой может рассматриваться как 65% от FF в 1996 г. или как 43% от FF в 2003 г. Из рис. 3 следует, что для мух, получающих 65% от полноценного питания, репродуктивный успех по сравнению с уровнем питания 150% может снизиться в 2,25 раза.

Отметим, что в работе Т. Гуда и М. Татара и в работе В. Мэйра и соавт. кривые логарифмической смертности различны. Действительно, в работе В. Мэйра движение идет от полного питания к ограниченному (на рис. 3 — от точки 1 к точке 0,65), так что ПЖ увеличивается при уменьшении репродукции. В работе Т. Гуда и М. Татара, наоборот, движение идет от точки 0 к точке 1. В этом случае происходит переход от отсутствия дрожжей к их наличию, а само переключение приводит к внешне парадоксальному результату — одновременному увеличению и репродукции, и ПЖ.

Данные о ПЖ, отсутствующие в работе В. Мэйра [24], легко получаются путем обработки

кривых смертности и построения на их основе кривых дожития (не приводятся). Сравнение с данными Т. Гуда и М. Татара показывает, что в обоих случаях ПЖ практически одинакова. Это позволяет предположить, что и в статье [24] увеличение ПЖ связано с переходом от энергозатратной репродукции у FF-мушек на сниженное производство яиц (CR-мушки).

Снижение репродукции полностью объясняет увеличение ПЖ в работе В. Мэйра и соавт.

Вопрос о том, как снижение репродукции влияет на увеличение ПЖ у индивидуальной самки дрозофилы, рассматривался В. Н. Новосельцевым и соавт. [3, 28, 29]. В этих работах использовали методику моделирования жизненного цикла, в которой воспроизводятся результаты разных воздействий на организм дрозофилы, в том числе и ограничение диеты.

Модель позволяет воспроизводить процессы как в индивидуальном организме, так и в популяциях. В основе модели лежит то, что снижение репродукции сопровождается уменьшением скорости потребления кислорода, интенсивности окислительных повреждений и увеличением ПЖ. При моделировании результатов работы [24] было предположено, что паттерн яйценосения имеет тот же вид, что в экспериментах Чепмэн—Партридж, а в переходных процессах скорость потребления кислорода изменяется в соответствии с включением и выключением FF- и CR-режимов. Результаты моделирования* представлены на рис. 4, 5.

Моделирование демонстрирует, что увеличение ПЖ, наблюдаемое у дрозофил при ограничении диеты, можно объяснить одним лишь изменением темпа старения за счет снижения репродукции. У CR-мушек расход энергии на производство яиц падает, так что темп накопления окислительных повреждений и темп снижения гомеостатической способности уменьшается. Энергетический ресурс CR-мушек более высок, чем у FF-мушек, и нулевой уровень достигается позже, а ПЖ увеличивается. Что касается резких спадов и подъемов экспериментальных кривых смертности, описанных в работе [24], то они возникают в результате изменения потребления энергии в момент переключения с режима на режим. Скачкообразное падение и возрастание $W(x)$ зеркально отражается на кривых смертности, как видно на рис. 4, 5.

Таким образом, результаты моделирования не противоречат гипотезе о том, что увеличение ПЖ при ограничении диеты в работе [24] вызывается исключительно сокращением расходов на производство яиц. Противоположное утверждение, высказанное группой Л. Партридж [25, 26], следует признать преждевременным.

Обсуждение

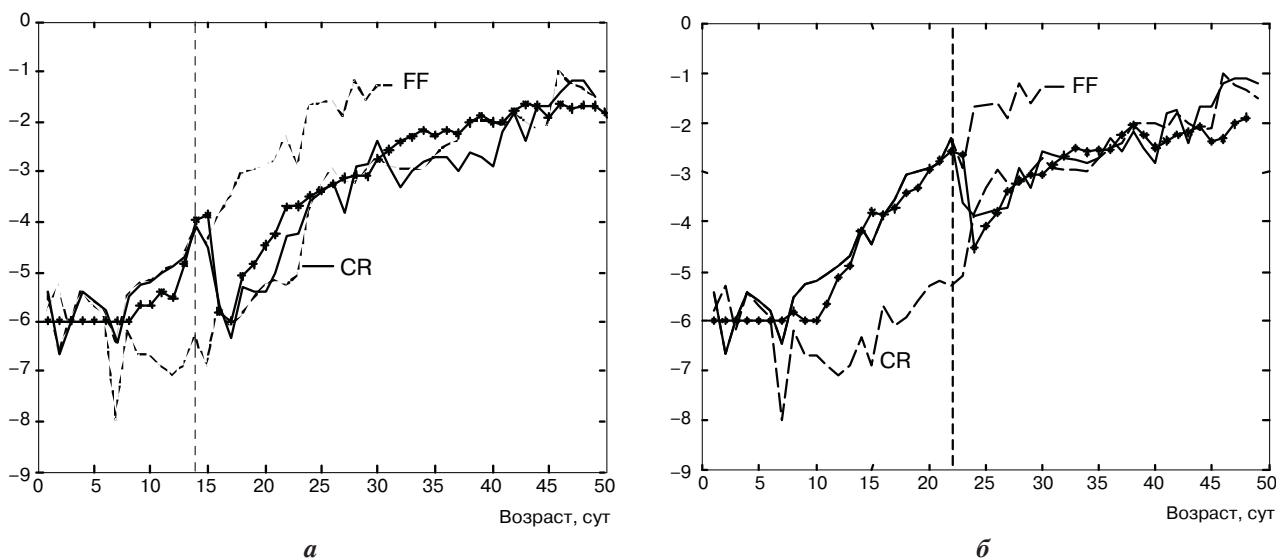
Вопрос о том, увеличивается ли ПЖ у дрозофилы при ограниченном питании, активно обсуждался в течение длительного времени. Еще в 1917 г. Дж. Нортроп показал, что оно ведет к продлению жизни у мух [27], но последующие эксперименты не выявили такого влияния у *D. melanogaster* [23, 32]. Увеличение ПЖ было отмечено только в 1993 г. [10], хотя и этот результат позже подтвердить не удалось [22]. Только последние работы [7, 11, 24, 34], похоже, убедили большинство исследователей в том, что ограничение питания у плодовых мушек все же приводит к увеличению ПЖ. В последние годы выяснилось, что при ограничении энергетической ценности питания ПЖ может увеличиваться не только у нормальных (нестерильных) мух, но и у стерильных [25, 26]. Тогда и возник вопрос о том, каковы механизмы увеличения ПЖ у плодовых мух и какую роль в увеличении ПЖ играет ограничение диеты.

Сегодня существует общее понимание, что репродукция у насекомых является высокозатратным механизмом, так что эти затраты приводят к увеличению метаболических расходов и увеличению смертности. Сокращение репродукции и метаболических затрат увеличивает ПЖ. Разумеется, у стерильных самок, у которых овогенез (оогенез) отсутствует, увеличение ПЖ должно объясняться другими механизмами, в том числе инсулиновым сигналингом.

Возможно, идея о том, что изменение ПЖ при умеренном сокращении питания представляет собой лишь побочный эффект при достижении организмом другой цели — обеспечения стабильности неравновесного состояния метаболизма, может служить объяснением нестабильности экспериментальных результатов. ПЖ при ограничении питания может увеличиваться, а может и не возрастать.

Эксперименты группы Л. Партридж, призванные дать ответ на эти вопросы, пока носят довольно ограниченный характер. Они оставляют открытым вопрос о роли перераспределения ресурсов между репродукцией и соматикой в увеличении

* Детально процесс моделирования рассмотрен в Прилож.



Здесь и на рис. 5.:
 ————— Логарифм смертности для режимов FF и CR
 - - - - - Эксперимент
 —×— Результат моделирования (коэффициент Мэйкхема $k_m=0,0025$)

Рис. 4. Логарифмическая кривая смертности самок *D. melanogaster* при переключении FF–CR. Моделирование показывает, что уменьшение репродуктивных усилий, равное наблюдаемому в [24], вызывает те же самые переходные процессы:

а — переключение FF–CR на 14-е сутки; б — аналогичные кривые при переключении на 22-е сутки (число мушек $n=2000$)

ПЖ при ограничении питания. Полученные в этих экспериментах результаты на стерильных мухах, по крайней мере, не противоречат гипотезе об увеличении ПЖ у нестерильных самок при небольшом ограничении диеты за счет перераспределения ресурсов. Разумеется, при больших ограничениях перестройка метаболизма может развиваться позже,

когда возможности поддержания стабильности за счет сокращения репродукции уже будут исчерпаны, а стационарное состояние достигнуто еще не будет.

Поскольку репродукция — важнейшая цель для организма, то после достижения стационарности должен начаться процесс «вытеснения» бы-

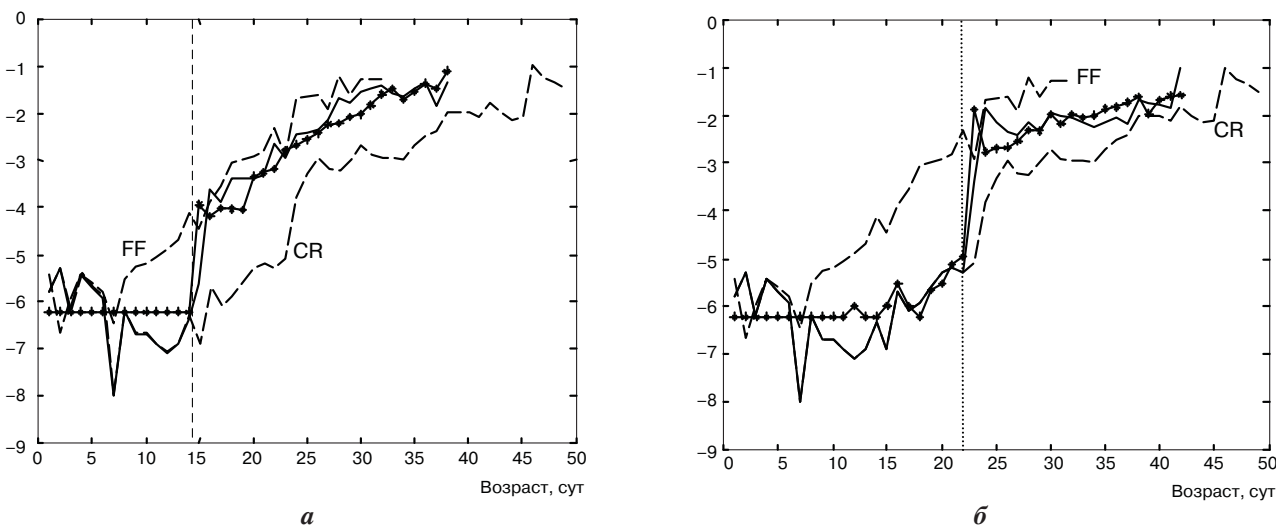


Рис. 5. Логарифмическая кривая смертности самок *D. melanogaster* при отмене режима CR: а — отмена режима CR на 14-е сутки, коэффициент Мэйкхема $k_m=0,002$; б — переключение на 22-е сутки (число мушек $n=2000$); после переключения (вертикальные линии) видны скачки смертности

стрых механизмов сокращения репродукции более медленными механизмами [2]. Можно поэтому ожидать, что процесс производства яиц после завершения перестройки восстановится — возможно, с соответствующим изменением продукции АФК, изменением темпа старения и величины ПЖ.

В предложенной гипотезе изменение ПЖ в ходе процессов, развивающихся в организме для достижения стационарности, представляет собой лишь побочный эффект глубинных метаболических процессов. Так, график на рис. 3 гипотетически можно подразделить на три участка. На первом участке (питание выше нормального уровня 1)

снижение поступления энергии полностью компенсируется снижением производства яиц. На втором участке (сниженная энергетическая ценность питания — уровни от 1 до 0,5) дальнейшего уменьшения репродукции оказывается недостаточно для получения стационарного уровня метаболизма, так что этот механизм подкрепляется переходом на более экономичные процессы производства энергии. Наконец, на третьем участке (энергетическая ценность меньше 0,5) приток энергии снижен настолько, что перестройка метаболизма уже не может обеспечить стационарности при сохранении нормальной жизнедеятельности. Стационарное

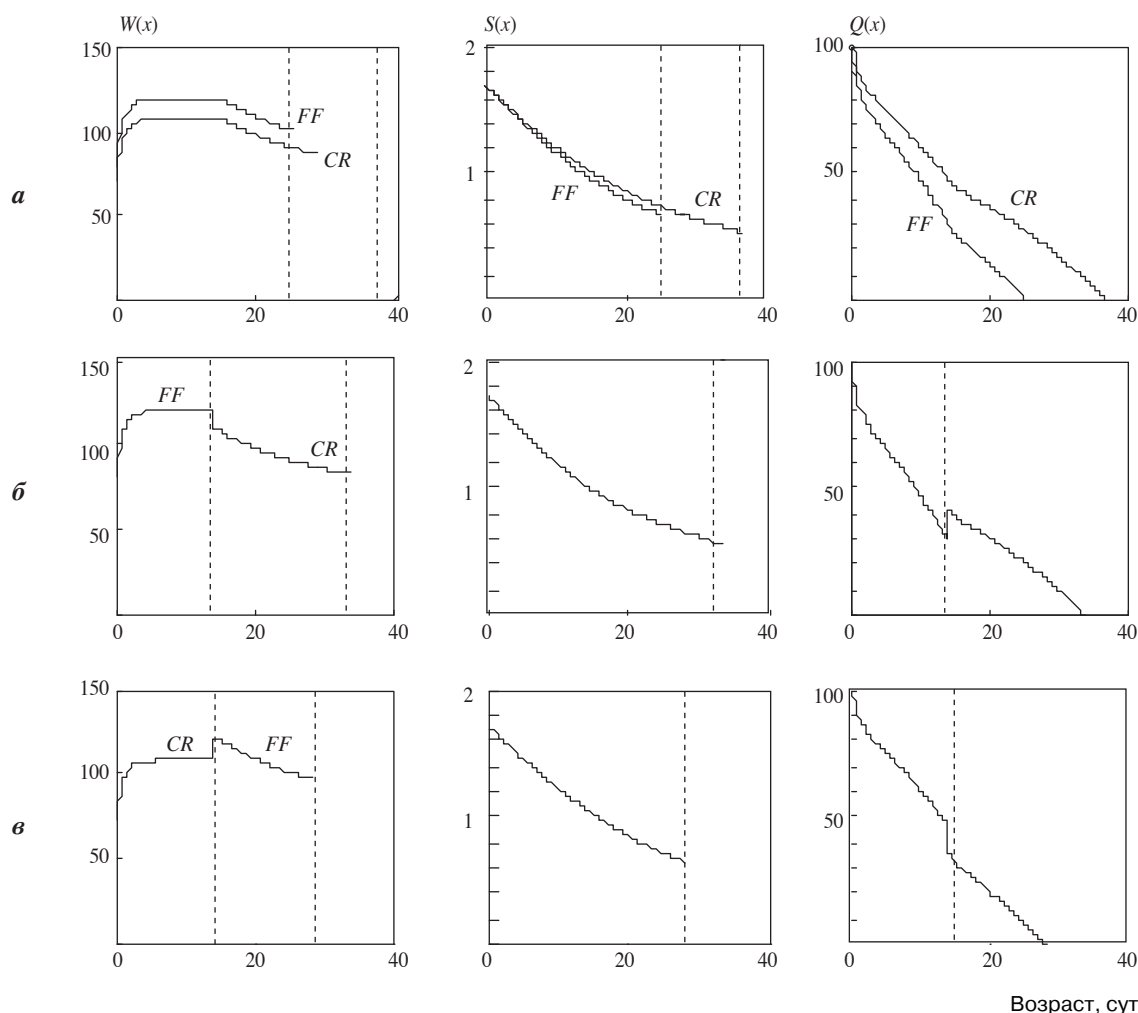


Рис. 6. Моделирование истории жизни индивидуальной самки *D. melanogaster*.

Скорость потребления кислорода $W(x)$ ($\mu\text{O}_2/\text{сут}$), гомеостатическая способность $S(x)$ ($\mu\text{O}_2/\text{мм рт. ст.}$) и кислородный ресурс $Q(x)$ (мм рт. ст.):

а — моделирование режимов FF и CR; режим CR (левая панель) характеризуется более низкой скоростью потребления кислорода из-за уменьшения производства яиц; соответственно, различаются гомеостатическая способность (центральная панель), кислородный ресурс (правая панель) и продолжительность жизни (точка пересечения с осью абсцисс на правой панели); вертикальные линии — величина ПЖ; б — переход FF—CR на 16-е сутки; вертикальные линии — момент переключения режимов и момент смерти; переключение режимов питания вызывает скачок вниз (скорость потребления кислорода, левая панель) и вверх (кислородный ресурс, правая панель); в — переход CR—FF на 16-е сутки; видны аналогичные скачки вверх и вниз

состояние достигается только в области голодания, когда ПЖ уменьшается.

Таким образом, высказанная в настоящей статье гипотеза о многократно дублированной системе регуляции метаболизма получает первые подтверждения. Стационарность системы метаболизма при сокращении питания обеспечивается, по меньшей мере, четырьмя механизмами — сокращением репродукции и сигналингом по трем ветвям — инсулиновой, TOR и SIR2. Что касается изменения ПЖ при ограничении питания, то она увеличивается в том случае, когда уменьшается производство АФК. Это может произойти или в результате снижения производства яиц (при соответствующем сокращении потребления энергии), или за счет повышения экономичности метаболизма (при неизменном темпе потребления кислорода, но за счет снижения скорости образования АФК). Ряд работ говорит в пользу второго пути увеличения ПЖ [18, 36].

Разумеется, эта гипотеза нуждается в дальнейшем обосновании. Так, в ближайшее время планируется рассмотреть аналогичные результаты по увеличению ПЖ, полученные для самцов плодовых мушек, тщательно проанализировать динамические свойства переходных процессов как у самок, так и у самцов. Отметим в заключение, что высказанная гипотеза созвучна многим положениям теории метаболической стабильности Л. Деметриуса [5, 12].

Приложение

1. Результаты экспериментов со стерильными мутантами. Рассмотрим более подробно результаты экспериментов Т. Гуда и М. Татара со стерильными мутантами [15]. Эти авторы рассматривают изменение логарифмической смертности при изменении питания у стерильных самок *orb* (при переходе от полноценного питания full feed к ограниченному питанию без дрожжей в пище, по-yeast). Они отметили отсутствие изменений в смертности после переключения с одного режима на другой. Действительно, в течение 7 сут после переключения (21–28-е сутки) такие изменения отсутствуют. Однако, начиная с 28-х суток, кривая full feed резко отклоняется вниз. Вслед за ней вниз отклоняется и кривая с переключением по-yeast/full feed. Этот эффект не сказывается на средней в популяции ПЖ только потому, что к этому времени основная часть популяции уже вымерла. Тем самым, мы получаем дополнительное подтверждение

гипотезы, высказанной в настоящей работе: мутантные самки *orb*, не имея резервов по репродукции, реагируют на смену режима питания вполне аналогично мутантам *ovo* в работе [26].

2. Моделирование индивидуальной мухи.

Гомеостатический подход [2, 28] предполагает, что изменение гомеостатической способности с возрастом описывается квазиэкспоненциальной функцией $S(x) = S_0 \cdot \exp[-\int_0^x R(t)dt]$, где R — относительная скорость старения и $R(x) = \beta \cdot W(x)$. Смерть организма наступает, когда кислородный ресурс $Q(x) = \rho - W(x)/S(x)$ достигает нулевого уровня. Здесь $Q(x)$ — энергетический (кислородный) ресурс в клетках организма, ρ — атмосферное давление кислорода, $W(x)$ — скорость потребления кислорода в возрасте x . Начальное значение $S(x)$ настолько велико, что велико и значение $Q(x)$. В процессе нормального старения $S(x)$ медленно уменьшается, и причиной наступления смерти ($Q(x) = 0$) являются изменения в $S(x)$, вызванные накоплением оксидативных повреждений.

Переключение на режим ограничения диеты сопровождается замедлением уменьшения $S(x)$ и, следовательно, менее быстрым ростом смертности [24]. Однако переключения с одного режима питания на другой вызывают также скачки в кривых смертности вследствие скачкообразного изменения величины $W(x)$. При переключении с режима FF на CR величина $W(x)$ падает скачкообразно из-за резкого замедления процессов овогенеза и вителлогенеза. Когда режим CR переключается на режим FF, величина $W(x)$, наоборот, резко возрастает вследствие быстрого восстановления процесса производства яиц. Падение кислородного ресурса $Q(x)$ отражает этот скачок.

При моделировании задаются три параметра W_0 , S_0 и β . Для характеристики FF-условий использован паттерн из работы [3]. Значение $S_0 = 1,72$ ($\mu\text{лO}_2$ в день · мм рт. ст.) также взято из этой работы. Чтобы получить ПЖ = 25,3 дня для FF-условий (и 36,7 дня для CR), непосредственно из результатов моделирования можно установить, что $\beta = 3,23 \cdot 10^{-4}$ ($1/\mu\text{лO}_2$).

Паттерны $W(x)$, $S(x)$ и $Q(x)$ для индивидуальной самки показаны на рис. 6, а. На рис. 6, б и в представлены соответствующие паттерны для случаев переключений режимов FF—CR и CR—FF. Результаты моделирования хорошо совпадают с данными эксперимента, если при уменьшении

энергетической ценности питания до 65 % от FF-уровня потребление кислорода W_0 уменьшается на 10 % — до уровня $108 \mu\text{O}_2$ в день. Скачки в потреблении кислорода при переходах FF—CR и CR—FF составляют $120\text{--}108 (\mu\text{O}_2 \text{ в день})$ и обратнo.

3. Моделирование популяций. Чтобы промоделировать популяцию, состоящую из N особей, выполняется N -кратное повторение моделирования индивидуальной мушки. Фенотипическая вариабельность воспроизводится введением «индивидуальных» значений S_0^i и W_0^i ($i = 1, 2, \dots, N$) при каждом повторении [28]. Индивидуальные значения S_0^i и W_0^i варьируются относительно номинальных значений: $S_0^i = S_0 \cdot \xi_{S_i}$; $W_0^i = W_0 \cdot \xi_{W_i}$. Случайные величины ξ_{S_i} и ξ_{W_i} рассматриваются как нормально распределенные со средним значением 1 и стандартным отклонением σ_S и σ_W , соответственно, $\beta = \text{const}$. В момент переключения режима величина σ_W возрастает в 1,5–3 раза: $W_0^i = K \cdot W_0 \cdot \xi_{W_i}$, где K в момент переключения изменяется соответствующим образом. Виртуальные насекомые «смертны», а их возраст x_D в момент смерти может быть определен в явном виде для каждой особи моделируемой популяции.

Начальная часть кривых дожития в таких популяциях представлена недостаточно точно, поэтому вводится коэффициент Мэйкхема k_m : $\mu(x) = \mu_0 \times \exp[-k_m \cdot x]$, где $k_m \approx 0,001$. Для ограничения снизу логарифмических кривых смертности коэффициент Мэйкхема вводили в экспериментах, представленных на рис. 4, 5.

Окончательные результаты получены при следующих значениях параметров. Для FF-режимов $W_0 = 120$, $S_0 = 1,72$ и $\beta = 3,23 \times 10^{-4}$. Кроме того, $\sigma_S = 0,09$; $\sigma_W = 0,03$; $k_{mB} = 0,0025$. Модель для CR-режима отличается только значениями $W_0 = 108$ и $k_m = 0,002$. При переходах FF—CR значение W_0 на 14-й и 22-й день переключается со 120 на 108, а величина σ_W увеличивается либо в 2,25 раза (14-й день), либо в 3,5 раза (22-й день). При переходах CR—FF фактор увеличения σ_W составляет 1,5 (14-й день) и 2,5 (22-й день).

Литература

1. Москалёв А. А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.
2. Новосельцев В. Н. Теория управления и биосистемы. Анализ сохрнительных свойств. М.: Наука, 1978.
3. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Анализ истории жизни у плодовых мушек // В кн.: Геронтология *in Silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г.И. Марчука, В.Н. Анисимова, А.А. Романюхи, А.И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 255–317.

4. Уголев А. М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987.

5. Brink T. C., Demetrius L., Lehrach H., Adjaye J. A. Age-related transcriptional changes in gene expression in different organs of mice support the metabolic stability theory of aging // Max Planck Society eDocument Server (Germany). 2008. <http://edoc.mpg.de/406376>.

6. Broughton S., Partridge L. Insulin/IGF-like signalling, the central nervous system and aging // *Biochem. J.* 2009. Vol. 418. P. 1–12.

7. Chapman T., Partridge L. Female fitness in *Drosophila melanogaster*: an interaction between the effect of nutrition and encounter rate with males // *Proc. roy. Soc. Lond.* 1996. Vol. 263. P. 755–759.

8. Chen D., Pan K. Z., Palter J. E., Kapahi P. Longevity determined by developmental arrest genes in *Caenorhabditis elegans* // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. P. 525–533.

9. Cheng Ch.-L., Gao T.-Q., Wang Z., Li D.-D. Role of insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway in longevity // *Wld J. Gastroent.* Vol. 11. P. 1891–1895.

10. Chippindale A. K., Leroi A. M., Kim S. B., Rose M. R. Phenotypic plasticity and selection in *Drosophila* life-history evolution. I. Nutrition and the cost of reproduction // *J. Evol. Biol.* 1993. Vol. 6. P. 171–193.

11. Davies S., Kattel R., Bhatia B. et al. The effect of diet, sex and mating status on longevity in Mediterranean fruit flies (*Ceratitis Capitata*), Diptera. Tephritidae // *Exp. Geront.* 1996. Vol. 40. P. 784–792.

12. Demetrius L. Caloric restriction, metabolic rate and entropy // *J. Geront. Biol. Ser.* 2004. Vol. 59A. P. 902–915.

13. Giannacou M. E., Goss M., Junger M. A. et al. Response to comment on «Long-lived *Drosophila* with overexpressed *dFOXO* in adult fat body» // *Science.* 2005. Vol. 307. P. 675.

14. Giannakou M. E., Goss M., Partridge L. Role of *dFOXO* in lifespan extension by dietary restriction in *Drosophila melanogaster*: not required, but its activity modulates the response // *Aging Cell.* 2008. Vol. 7. P. 187–198.

15. Good T. P., Tatar M. Age-specific mortality and reproduction respond to adult dietary restriction in *Drosophila melanogaster* // *J. Insect. Physiol.* 2001. Vol. 47. P. 1467–1473.

16. Guyton A. Textbook on medical physiology. 6th edition. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.

17. Helfand S. L., Rogina B. Genetics of aging in the fruit fly *Drosophila melanogaster* // *Ann. Rev. Genet.* 2003. Vol. 37. P. 329–348.

18. Hulbert A. J., Clancy D. J., Mair W. et al. Metabolic rate is not reduced by dietary restriction or by lowered insulin/IGF-1 signalling and is not correlated with individual lifespan in *Drosophila melanogaster* // *Exp. Geront.* 2004. Vol. 39. P. 1137–1143.

19. Hwangbo D. S., Gersham B., Tu M.-P. et al. *Drosophila dFOXO* controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body // *Nature.* 2004. Vol. 429. P. 562–566.

20. Kapahi P., Zid B. M., Harper T. et al. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. P. 885–890.

21. Kirkwood T. B. L., Rose M. R. Evolution of senescence late survival sacrificed for reproduction // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1991. Vol. B332. P. 15–24.

22. Le Bourg E., Minois N. Failure to confirm increased longevity in *Drosophila melanogaster* submitted to a food restriction procedure // *J. Geront. A. Biol. Sci.* 1996. Vol. 6. P. B280–B283.

23. Le Bourg E., Medioni J. Food restriction and longevity in *Drosophila melanogaster* // *Age Nutr.* 1991. Vol. 2. P. 90–94.

24. Mair W., Goymer P., Pletcher S. D., Partridge L. Demography of dietary restriction and death in *Drosophila* // *Science.* 2003. Vol. 301. P. 1731–1733.

25. Mair W., Piper M. D. W., Partridge L. Calories do not explain extension of life span by dietary restriction in *Drosophila* // PLoS Biol. 2005. Vol. 3. P. 1305–1311.
26. Mair W., Sgro C. M., Johnson A. P. et al. Lifespan extension by dietary restriction in female *Drosophila melanogaster* is not caused by a reduction in vitellogenesis or ovarian activity // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 1011–1019.
27. Northrop J. H. The effect of the prolongation of the period of growth on the total duration of life // J. biol. Chem. 1917. Vol. 32. P. 123–126.
28. Novoseltsev V. N., Carey J., Liedo P. et al. The reversal of aging in virgin female fruit flies: an anticipation of oxidative damage hypothesis // Exp. Geront. 2000. Vol. 35. P. 971–987.
29. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging // Biogerontology. 2001. Vol. 2. P. 127–138.
30. O'Brien D. M., Min K.-J., Larsen T., Tatar M. Use of stable isotopes to examine how dietary restriction extend *Drosophila* lifespan // Curr. Biol. Magazine. 2006. Vol. 18. P. R155–R156.
31. Partridge L., Gems D., Withers D. J. Sex and death: What is the connection? // Cell. 2005. Vol. 120. P. 461–472.
32. Partridge L., Green A., Fowler K. Effect of egg production and of exposure to males on female survival in *Drosophila melanogaster* // J. Insect. Physiol. 1987. Vol. 93. P. 746–749.
33. Partridge L., Pletcher S. D., Mair W. Dietary restriction, mortality trajectories, risk and damage // Mech. Aging. Dev. 2005. Vol. 126. P. 35–41.
34. Pletcher S. D., Macdonald S. J., Marguerie R. et al. Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted *Drosophila* // Curr. Biol. 2002. Vol. 12. P. 712–723.
35. Rogina B., Gelfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 15998–16003.
36. Ross R. E. Age-specific decrease in aerobic efficiency associated with increase in oxygen free radical production in *Drosophila melanogaster* // J. Insect. Physiol. 2000. Vol. 46. P. 1477–1480.
37. Soukas A. A., Kane E. A., Carr C. E. et al. Rictor/TORC2 regulates fat metabolism, feeding, growth, and life span in *Caenorhabditis elegans* // Genes Dev. 2009. Vol. 23. P. 496–511.
38. Tatar M., Bartke A., Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals // Science. 2003. Vol. 299. P. 1346–1351.
39. Zera A. J., Harshman L. G. The physiology of life history trade-offs in animals // Ann. Rev. Ecol. Syst. 2001. Vol. 32. P. 95–126.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 186–195

V. N. Novoseltsev, J. A. Novoseltseva

CALORIC RESTRICTION INCREASES LIFE SPAN IN STERILE AND NON-STERILE D. MELANOGASTER FEMALES: SYSTEM ANALYSIS

Institute of Problems Control, RAS, 65 ul. Profsoyuznaya, Moscow; e-mail: novoselc@yandex.ru

Experiments show that moderate caloric restriction in normal (non-sterile) fruit flies results in the increase of life span. It has been found recently that life span increases under caloric restriction also in sterile *Drosophila* females. This fact was explained by remodeling of metabolism due to insulin signaling. In this paper a hypothesis is put forward that under caloric restriction in the organism, the energy arrival decreases so that the stationary state must be restored. To achieve this, reproduction is reducing, remodeling of metabolism and the increasing of substrates output from the gastrointestinal tract start. The increase of life span can be just a side effect of these processes. Simulation demonstrates that the experimentally observed life span increasing in non-sterile fly females under caloric restriction can be explained exclusively by the reducing reproduction.

Keywords: caloric restriction, sterile mutants, life span, reproduction, insulin signaling, simulation, *D. melanogaster*

Н. А. Прокопенко

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА И РОЛЬ ЛЕЧЕБНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ВЫЯВЛЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт геронтологии АМН Украины; 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: naprok@bigmir.net

Опрошено 1700 мужчин и женщин 50–80 лет для выявления периодов жизни с наибольшим риском возникновения патологии, а также роли лечебно-профилактической помощи в выявлении заболеваний. Выявлены три критических возрастных периода в жизни опрошенных: 15–29, 40–49 и 60–69 лет. Показано, что возрастной период 15–29 лет сопряжен с воздействием на них мощного психосоциального прессинга, приводящего к развитию иммунодефицитного состояния, что, в свою очередь, способствует возникновению патологии (которая требует хирургического вмешательства). Для возрастного периода 40–49 лет характерно проявление пролонгированного действия факторов эндогенной и экзогенной природы. В этом периоде жизни к числу основных операций у мужчин относятся хирургические вмешательства при болезнях органов пищеварения, у женщин — мочеполовой системы. В пожилом возрасте (60–69 лет) наиболее частыми являются операции на органах мочеполовой системы и пищеварения у мужчин и резко увеличивается доля хирургических вмешательств как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что наибольшее количество заболеваний (77,8% у мужчин и 79,6% у женщин) выявлено при обращении за медицинской помощью в поликлинику. Каждое пятое заболевание выявлялось в условиях стационара, доля профилактических осмотров составила 4,9% заболеваний у мужчин и 3,9% заболеваний у женщин. Показано, что поликлиническая помощь в выявлении заболеваний у мужчин имеет четко выраженную возрастную зависимость, тогда как у женщин количество выявленных заболеваний в условиях поликлиники практически не меняется с возрастного периода 40–49 лет. Основная доля выявленных болезней при профилактических осмотрах приходится на возрастной период 40–49 лет независимо от пола опрошенных (45% у мужчин и 36,1% у женщин), в условиях стационара — на возрастной период 60–69 лет (46,3% у мужчин и 35,7% у женщин). Показано, что до 50 лет практически по всем классам болезней заболевания чаще выявлялись в начальных стадиях, у больных старше 50 лет диагностировались явно выраженные изменения.

Ключевые слова: патология, хирургические вмешательства, возрастная динамика, жизнеспособность, чувствительные возрастные периоды, психосоциальный фактор, условия выявления заболеваний

Здоровье человека — это такая ценность, которую, с одной стороны, должно оберегать общество, с другой — должен сохранять сам человек. Существует около 150 дефиниций термина «здо-

ровье». Широко известно определение здоровья, предложенное ВОЗ: «Здоровье — состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствия болезней и физических дефектов». Однако на практике используется второе определение здоровья — как «снижение уровней смертности, заболеваемости и инвалидности, обусловленных выявляемыми заболеваниями или нарушениями, и повышение ощущаемого уровня здоровья» [5]. По Н. М. Амосову, «количество здоровья» может быть определено резервными возможностями организма [1]. Исходя из этого, показателями здоровья являются функциональное состояние отдельных органов и систем, их резервные возможности, выраженность адаптационных способностей организма, а также устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, которая может выражаться через заболеваемость. Создание системы наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния здоровья населения невозможно без представлений о сути индивидуального здоровья и его количественной оценки. Учитывая, что предрасположенность ко многим хроническим заболеваниям формируется уже в детском и подростковом возрасте (при наличии факторов риска заболеваний), значительное внимание следует уделять раннему выявлению патологических состояний [3, 9, 11]. При этом (независимо от характера диагностических и коррекционных действий), вся последовательность формирования, сохранения и укрепления здоровья человека целесообразна только в том случае, если своевременно и точно отслеживается получаемый результат. Конец 70-х и 80-е гг. прошлого столетия для органов и учреждений здравоохранения можно охарактеризовать как содействие развитию и совершенствованию профилактического направления охраны здоровья населения страны на основе введения системы всеобщей диспансеризации [4, 7]. На профилакти-

ческую работу поликлиник возлагали следующие основные задачи: раннее выявление больных и лиц с повышенным риском заболевания; организация и квалифицированное проведение предварительных и периодических профилактических осмотров; организация и контроль за проведением диспансеризации и т. д. Таким образом, диспансеризация как научно обоснованная система профилактических, диагностических и лечебных мер, направленных на сохранение, восстановление и укрепление здоровья населения, играет одну из главных ролей в предупреждении и раннем выявлении заболеваний.

Цель нашего исследования — изучение изменения состояния здоровья человека по периодам его жизни, выделение критических (с точки зрения состояния здоровья) периодов в жизни человека и проведение анализа условий выявления болезней в лечебно-профилактических учреждениях.

Материалы и методы

Опрошены 1700 мужчин и женщин 50–80 лет, посещавших поликлиническое отделение Института геронтологии. Медицинская часть опросника включала следующие вопросы: диагноз хронической болезни, возраст установления, условия выявления заболевания (при профилактическом осмотре, обращении в поликлинику, в стационаре, вызов скорой медицинской помощи), стадию выявления заболевания (начальная или за-

пущенная). Опрошенных лиц распределяли в зависимости от возраста выявления заболевания по шести периодам жизни: до 14 лет, 15–29, 30–39, 40–49, 50–59 и 60–69 лет. Уровень жизнеспособности рассчитывали с учетом коэффициента риска летального исхода по каждому из диагнозов заболевания обследуемого и его календарного возраста [8]. Уровень значимости жизненных потрясений оценивали по шкале стресс-факторов SRRS (Social Readjustment Rating Scale) [10, 12]. Использование ретроспективно-анамнестического метода дало возможность проследить изменения показателей здоровья в течение жизни и выделить критические (с точки зрения состояния здоровья) периоды в жизни человека. Различия в показателях оценивали по величине и степени достоверности (χ^2 Пирсона) относительного риска Relative risk (RR), рассчитанных на основе таблиц сопряженности.

Результаты и обсуждение

Благодаря использованию ретроспективно-анамнестического метода, была получена возрастная структура болезней по классам у опрошенных лиц разного пола (рис. 1). На период 60–69 лет приходится основная доля болезней почти по всем классам заболеваний. Исключение у мужчин составляют болезни органов дыхания (основная доля в 50–59 лет — 31%) и травмы (основная доля

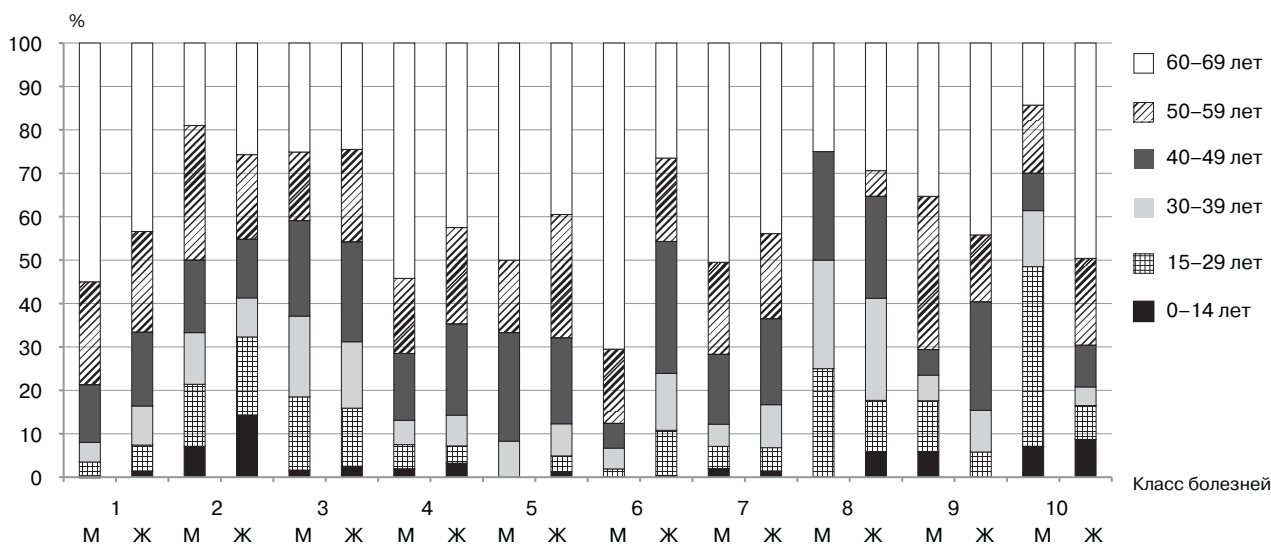


Рис. 1. Структура болезней по классам среди опрошенных лиц разного пола по периодам жизни:

- 1 — болезни системы кровообращения; 2 — органов дыхания; 3 — органов пищеварения; 4 — нервной системы и органов чувств;
5 — эндокринной системы, расстройства питания; 6 — мочеполовой системы;
7 — костно-мышечной системы и соединительной ткани; 8 — кожи и подкожной клетчатки;
9 — новообразования; 10 — травмы

в 15–29 лет — 41,4%); у женщин — болезни мочеполовой системы (основная доля в 40–49 лет — 30,4%). Следует отметить, что на период 60–69 лет у мужчин приходится 70,5% болезней мочеполовой системы, а почти половина женщин этого возраста получают травмы.

Согласно полученным данным, полиморбидность в возрасте 60–69 лет у мужчин составляет 4,6 хронических заболевания, у женщин — 5,3 (рис. 2). Накапливание хронических заболеваний наблюдается после 40 лет, что влечет за собой значительную потерю жизнеспособности (ЖС). Уровень жизнеспособности тесно коррелирует с функциональным состоянием организма. В возрасте 60–69 лет, как у мужчин, так и у женщин, уровень ЖС ниже 150, что, с прогностической точки зрения, может свидетельствовать о сокращении сроков предстоящей продолжительности жизни [8]. При таком уровне здоровья человек не может выполнять должную физическую нагрузку и нуждается не только в реабилитационных мероприятиях амбулаторно, но и в лечении в условиях стационара.

Возможность развития патологического процесса, в первую очередь, зависит от адаптационных возможностей человека, обусловленных как генотипом, так и фенотипом. И до тех пор, пока организм способен поддерживать свою относительную стабильность, сохраняется здоровье. Резкое ухудшение состояния здоровья может произойти на любом этапе жизненного цикла как результат случайности, стечения обстоятельств или конкретного выбора жизненного пути. Своеобразным индикатором срыва регуляторно-защитных реакций

организма следует считать хирургическую патологию, о которой можно судить по частоте хирургических вмешательств на протяжении жизни. Распределение операций у опрошенных лиц по периодам жизни представлено на рис. 3.

Анализ полученных данных позволил выделить три возрастных периода, которые наиболее опасны в связи с возникновением хирургической патологии: 15–29 лет, 40–49 лет и 60–69 лет. Причем, если в возрасте 15–29 лет различий по полу не наблюдается, то в 40–49 лет риск такой патологии достоверно больше у женщин, чем у мужчин ($RR=1,59, p<0,05$), а в 60–69 лет, наоборот, риск больше у мужчин ($RR=1,72, p<0,001$).

В структуре операций, как у мужчин, так и у женщин, наибольшую долю составляют хирургические вмешательства при болезнях органов пищеварения, причем у мужчин они чаще отмечаются в возрастные периоды 15–29, 40–49 и 60–69 лет, у женщин — в 15–29 и 60–69 лет (таблица). Что касается операций на органах мочеполовой системы, то их чаще проводят у мужчин 60–69 лет и у женщин 40–49 лет. Анализ стресс-факторов по шкале SRRS показал, что наибольший психосоциальный прессинг опрошенные ощутили в 15–29 лет (одна треть от суммы всех баллов приходится на этот период), рис. 4. Этот период связан, с одной стороны, с завершением социализации и профессионально-квалификационной адаптации, с другой — с кульминацией репродуктивной активности. Стресс влияет на нейрохимические и гормональные функции, является одной из главных причин изменения иммунного ответа. Таким образом, можно предположить, что на данном этапе жиз-

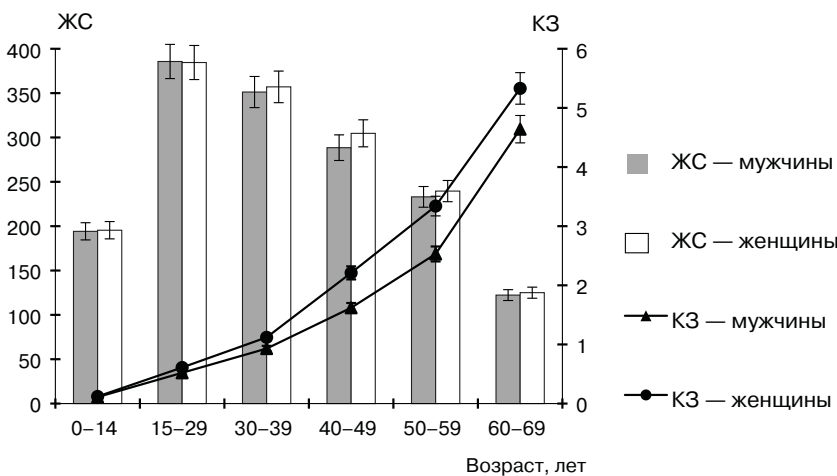


Рис. 2. Изменение значений жизнеспособности (ЖС) и количества заболеваний (КЗ) у опрошенных лиц разного пола по периодам жизни

ненного цикла одновременное влияние на человека большого количества стресс-факторов приводит к развитию иммунодефицитного состояния, что, в свою очередь, способствует возникновению хирургической патологии. Что касается возрастного периода 40–49 лет, то к числу основных хирургических вмешательств у женщин в этом возрасте относятся операции на органах мочеполовой системы, у мужчин — на органах пищеварения. Учитывая нарастание общего количества хронических заболеваний, числа хирургических вмешательств, возрастной период 40–49 лет

Распределение операций, перенесенных опрошенными лицами разного пола в разные возрастные периоды, %

| Операция | Мужчины | | | | | | Женщины | | | | | |
|--------------------------------|--------------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|--------------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|
| | Возраст, лет | | | | | | Возраст, лет | | | | | |
| | 0–14 | 15–29 | 30–39 | 40–49 | 50–59 | 60–69 | 0–14 | 15–29 | 30–39 | 40–49 | 50–59 | 60–69 |
| На органах пищеварения | 5,7 | 30,2 ^{2)*} | 13,2 | 18,9 ^{3)*} | 7,5 | 24,5 ^{3)*} | 6,3 | 27,1 ^{4)*} | 17,6 | 14,6 | 15,1 | 19,3 |
| Аппендэктомия | 9,1 | 42,4 ^{1)*} | 18,2 | 18,2 | 3,0 | 9,1 | 10,0 | 40,8 ^{1)*} | 22,5 | 15,0 | 5,8 | 5,8 |
| На органах дыхания | 12,5 | 62,5 ^{1)*} | 12,5 | 12,5 | – | – | 9,1 | 45,5 ^{1)*} | 21,2 | 24,2 | – | – |
| Тонзиллэктомия | 16,7 | 49,0 ^{1)*} | 16,7 | 16,7 | – | – | 9,7 | 41,9 ^{1)*} | 22,6 | 25,8 | – | – |
| На органах мочеполовой системы | – | – | 4,2 | 8,3 | 8,3 | 79,2 ^{1)*} | – | 4,3 | 13,8 | 38,3 ^{1)*} | 24,5 | 19,1 |
| Другие | 3,6 | 14,3 | 7,1 | 10,7 | 14,3 | 50,0 ^{1)*} | 5,1 | 7,6 | 5,1 | 20,2 | 13,9 | 48,1 ^{1)*} |

^{1)*} $p < 0,05$ по сравнению со всеми возрастными периодами; ^{2)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастными периодами 0–14, 30–39, 50–59 лет; ^{3)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастными периодами 0–14, 50–59 лет; ^{4)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастными периодами 0–14, 30–39, 40–49, 50–59 лет

можно охарактеризовать как «переломный» в жизни взрослого человека. Для него характерно проявление пролонгированного действия поведенческих факторов и факторов окружающей среды, в том числе профессионально-производственного.

Возрастной период 40–60 лет характеризуется гормональными перестройками организма [2, 6]. Нарушение гормонального баланса и на этом фоне физиологическое угасание иммунной системы нередко служат пусковыми моментами в развитии ряда патологий, присущих пожилому возрасту. Таким образом, увеличение количества хирургических операций в возрасте 60–69 лет можно объяснить инволюционными процессами в системах сохранения гомеостаза.

Опыт прошлых лет по диспансеризации населения вскрыл многочисленные факты несвое-

временного выявления патологии. Изучение и анализ условий выявления заболеваний необходимы для научно обоснованной профилактики болезней. Согласно анализу полученных данных, наибольшее количество заболеваний выявлено при обращении за медицинской помощью в поликлинику (рис. 5). В системе поликлинического обслуживания терапевтическая помощь была и остается самой массовой. До настоящего времени именно участковая терапевтическая служба концентрировала все сведения о больном, направляла и непосредственно организовывала лечебно-профилактический и диагностический процесс на своем участке. Роль профилактических осмотров в выявлении болезней незначительна. Что касается стационарной медицинской помощи, то на ее долю приходится 17,3% выявленных болезней у мужчин

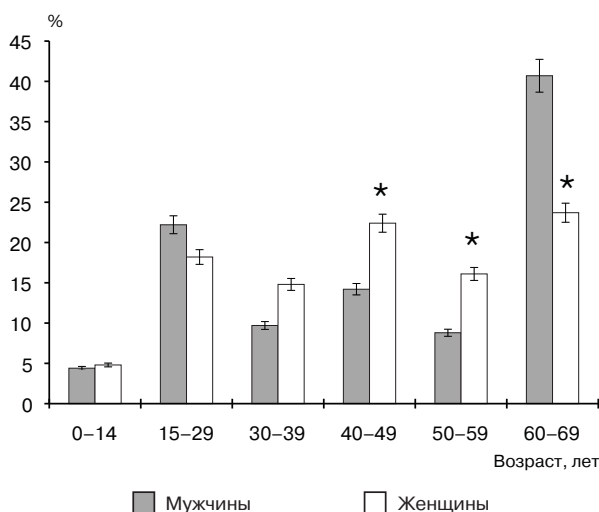


Рис. 3. Распределение операций у опрошенных лиц разного пола по периодам жизни; * $p < 0,05$ по сравнению с мужчинами

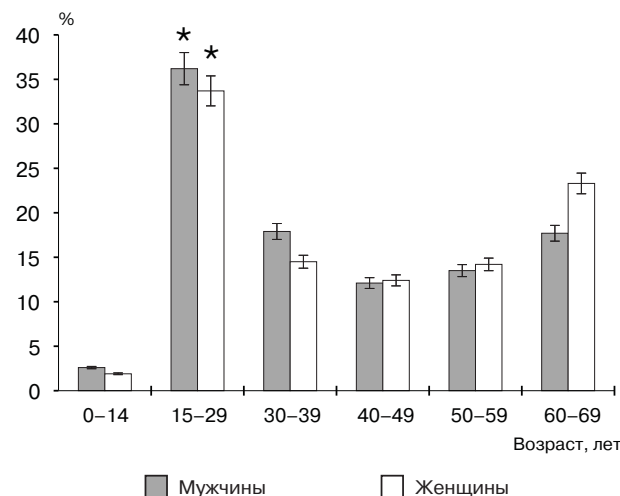


Рис. 4. Распределение баллов по шкале стресс-факторов у опрошенных лиц разного пола по периодам жизни; * $p < 0,05$ по сравнению с возрастными периодами 0–14, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 лет

и 16,5 % — у женщин. Наибольшая частота госпитализации отмечается в классе новообразований (31,2 % мужчин, 20,8 % женщин). Очевидно, это объясняется сложностью в постановке диагноза по этому классу заболеваний и методов диагностики, которые могут быть применены только в условиях стационара. Это предположение подтверждается и низким уровнем выявления начальных стадий заболеваний (6,2 % у мужчин, 8,3 % у женщин) в этом классе болезней.

Основная масса выявленных болезней при профилактических осмотрах приходится на возрастной период 40–49 лет — 45 % у мужчин и 36,1 % у женщин (рис. 6). Поликлиническая помощь в выявлении заболеваний у мужчин имеет четко выраженную возрастную зависимость, причем в возрасте 60–69 лет число выявленных болезней у мужчин достоверно больше, чем у женщин (38 % против 24,6 %). Этот факт в некоторой степени затрагивает вопрос медицинской активности, которая во многом зависит от уровня санитарно-гигиенической грамотности. От ее уровня зависят частота и поводы обращения за медицинской помощью, поведение людей при возникновении заболевания и т. п. Можно предположить, что более низкая частота выявления болезней у мужчин в среднем возрасте связана с их более низкой медицинской активностью по сравнению с женщинами.

Достоверных различий между мужчинами и женщинами по выявлению заболеваний в стационаре (по всем классам) по возрастным периодам не



Рис. 5. Распределение опрошенных лиц по условиям выявления заболеваний

выявлено. Однако имеются различия по отдельным классам. Особенно это касается болезней органов пищеварения, мочеполовой системы и новообразований. Если в 15–29 лет болезни органов пищеварения чаще выявлялись в стационаре у мужчин, то в 50–59 лет — чаще у женщин. Болезни мочеполовой системы, наоборот, в 15–29 лет чаще выявлялись у женщин, а в зрелом возрасте — чаще у мужчин. Что касается новообразований, то в 30–39 лет они чаще выявляются у мужчин, а в 50–59 лет — у женщин. Выявление заболеваний в стационаре, с одной стороны, характеризует трудности дифференциальной диагностики, с другой — стадию заболевания. Так, например, при запущенной стадии заболевания госпитализации, как правило, предшествовал вызов скорой медицинской помощи. Согласно нашим данным, чаще всего скорую помощь для мужчин вызывали по поводу болезней системы кровообращения (15,3 %), новообразований (15 %) и органов пищеварения (9,4 %), для женщин — по поводу болезней мочеполовой системы (13,6 %), системы кровообращения (13,2 %) и новообразований (10,4 %).

Для предупреждения развития заболевания большое значение имеют своевременно проведенные и целенаправленные профилактические осмотры. Для этого необходимо знать возрастную динамику заболевания: возрастные периоды, когда чаще выявляется начальная форма патологии, и возрастные периоды, когда чаще наблюдается явно выраженное патологическое состояние. Данные нашего исследования по стадии выявления заболеваний по возрастным периодам представлены на рис. 7. Независимо от пола опрошенных, в возрасте до 50 лет болезни чаще выявлялись в начальных стадиях. У больных старше 50 лет чаще диагностировали явно выраженные изменения. Таким образом, возрастной период 40–49 лет является переломным практически для всех классов болезней. Для мужчин исключения составляют болезни органов пищеварения, где можно выделить возрастной период 30–39 лет, и болезни мочеполовой системы — возрастной период 50–59 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин, по сравнению с мужчинами, в ранние периоды жизни достоверно чаще выявляются патологии в начальных стадиях, что может также свидетельствовать о более высокой медицинской активности женщин. Итак, для профилактической медицины возраст представляет собой последовательность критических периодов, в ходе которых возможны

и наиболее эффективное формирование, и наиболее вероятная утрата основных свойств здоровья.

Учитывая роль обращаемости за медицинской помощью в выявлении заболеваний, а также в повышении качества и эффективности лечебно-профилактической помощи, необходимо активное внедрение в работу поликлиник доступных современных методов и средств диагностики, профилактики и лечения. В проведении профилактической работы особенно значительна роль участковых терапевтов. Участковый терапевт наиболее приближен к каждой семье, являясь, в определенной степени, семейным врачом, что дает ему возможность не только оказывать постоянную лечебную помощь, но и интегрировать все сведения о больном. Для непрерывности лечебно-диагностического процесса необходимо обеспечить действенную преемственность в обследовании и лечении больных между поликлиникой и стационаром. Что касается профилактических осмотров, то их медицинская результативность (выявляемость заболеваний и состояний по классам болезней) зависит, с одной стороны, от квалификации медицинских работников, с другой — от программы, методов и средств диагностики. При этом, знание возраст-половых особенностей и условий выявления заболеваний позволяет научно обосновать планирование комплексных медицинских осмотров в лечебно-профилактических учреждениях, повысить их качество и эффективность.

Заключение

Исследование показало, что взятый за основу подход с позиции жизненного цикла представляется более эффективным с точки зрения охвата всех контингентов населения, по сравнению с принципом решения той или иной проблемы здравоохранения по мере ее возникновения. Использование ретроспективно-анамнестического метода позволило выявить критические (с точки зрения состояния здоровья) возрастные периоды в жизни человека: 15–29, 40–49 и 60–69 лет. Период взросления человека сопряжен с большим числом приятных и неприятных событий в его судьбе. Определенное сочетание целого ряда жизненных обстоятельств может вызвать срыв адаптационных механизмов регуляции, что существенно сократит

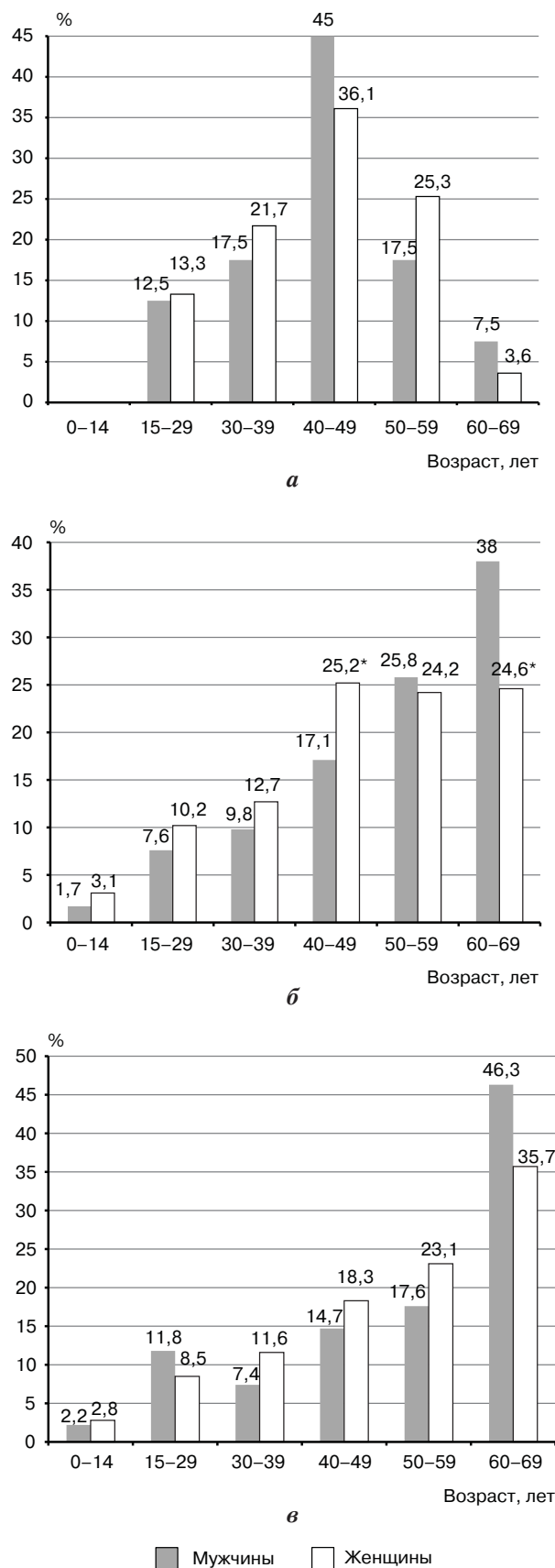


Рис. 6. Распределение опрошенных лиц по выявлению заболеваний (по всем классам) при профилактических осмотрах (а), обращении в поликлинику (б), в стационаре (в) по возрастным периодам; * $p < 0,05$ по сравнению с мужчинами соответствующего возраста

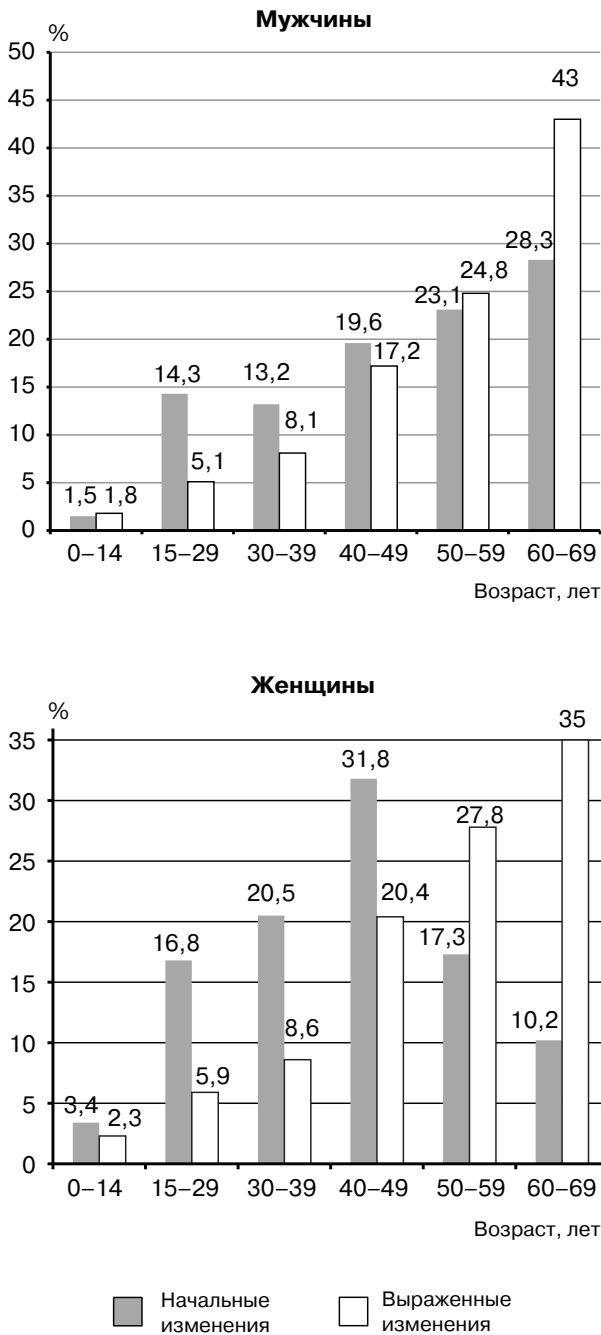


Рис. 7. Распределение опрошенных лиц по стадиям выявления заболеваний (по всем классам) по возрастным периодам

потенциальные биологические возможности человека. Несомненно, сведение к минимуму жизненных ситуаций, ассоциируемых с разочарованием или неудачей, преодоление человеком склонности к акцентуации стрессовых ситуаций будет противостоять развитию болезней и способствовать сохранению физиологических функций организма. Возрастной период 40–49 лет можно характери-

зовать как переломный в жизни человека. Для него характерно проявление пролонгированного действия поведенческих и средовых факторов, в том числе факторов производственно-трудовой среды. Помимо образа жизни и качества окружающей среды, на здоровье человека в более зрелом возрасте оказывает влияние нарастающее «разрегулирование» функций организма в процессе старения. Поэтому для пожилого возраста характерными являются инволюционные процессы в системах сохранения гомеостаза, направленные на разрушение способности организма к самоуправлению.

В настоящее время, когда наблюдается социально-экономическая нестабильность и связанное с ней разрушение единой системы медицинской профилактики, население поставлено перед фактом необходимости собственной инициативы в формировании, сохранении и укреплении индивидуального здоровья. Поэтому пропаганда санитарно-гигиенических знаний среди населения, воспитание устойчивой жизненной мотивации к здоровью является одним из главных условий для формирования и укрепления здоровья. При этом особое внимание необходимо уделять вопросам ознакомления населения с факторами риска, способствующими возникновению заболеваний, и методами борьбы с ними, с ранними признаками заболеваний, их обострений и осложнений; необходимости своевременного обращения за медицинской помощью не только в период обострения заболевания, но и в случае стабильного состояния для получения информации о состоянии своего здоровья и о способах продления здоровой жизни как можно дольше.

Литература

1. Амосов Н. М. Раздумья о здоровье. М.: Физкультура и спорт, 1987.
2. Бузнашвили И. И., Мельниченко Г. А. Андропауза: возрастное снижение уровня половых гормонов у мужчин // Здоровье мужчины. 2002. № 1. С. 13–18.
3. Вельтищев Ю. Е., Юрьева Э. А. О значении методов лабораторной диагностики для профилактической (превентивной) педиатрии // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000. № 5. С. 6–14.
4. Демченкова Г. З., Полонский М. Л. Теоретические и организационные основы диспансеризации населения. М.: Медицина, 1987.
5. Здоровье–21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Копенгаген: ВОЗ, Европ. рег. бюро, 1999.
6. Коханевич Е. В., Жесткова А. Е. Запобігання онкологічним захворюванням у жінок. Київ: Здоров'я, 1987.
7. Миндлин Я. С., Калмыков А. А., Утенков А. В. Больные хроническими заболеваниями: образ жизни, состояние здоровья, профилактика и организация медицинской помощи. М.: Медицина, 1991.

8. Плячинда Ю. И., Нягу А. И. Способ определения жизнеспособности и прогнозирования предстоящей продолжительности жизни человека // Пробл. старения и долголетия. 2002. Т. 11. № 2. С. 133–139.

9. Fischman J. A change of heart. A new tool alerts women to their hidden risks of heart disease // U.S. News Wld. Rep. 2007. № 7. P. 60–64.

10. Holmes T. H., Rahe R. H. The Social Readjustment Rating Scale // J. Psychosomatic Res. 1967. Vol. 11. P. 213–218.

11. Mierau R., Roers A., Genth E. Laboratory diagnostics for systemic sclerosis // Rheumatology. 2007. № 3. P. 206–211.

12. Miller M. A., Rahe R. H. Life changes scaling for the 1990s. // J. Psychosomatic Res. 1997. Vol. 43. P. 279–292.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 196–203

N. A. Prokopenko

CHANGE OF THE HUMAN HEALTH THROUGHOUT LIFE CYCLE AND THE ROLE OF MEDICAL-PREVENTIVE AID IN DETECTING DISEASES

Institute of Gerontology, AMS Ukraine; 04114 Kyiv, 67, str. Vyshgorodskaya; e-mail: naprok@bigmir.net

1700 men and women at the age of 50 to 80 years were examined to reveal life periods of highest risk of pathology, as well as the role of medical-preventive help in detecting the diseases. Three critical age periods in the life of those interviewed were identified, namely, 15–29, 40–49 and 60–69 years. The results obtained show that age period 15–29 years is combined with exposure to strong psychosocial pressures leading to development of immune deficiency, which, in turn, facilitates the pathology (treatment requiring surgery). 40–49-year period is peculiar for manifestation of prolonged effects of endogenous and exogenous factors. Diseases of digestive organs in men, and those of urino-genital system in women, cause main surgical interventions during this age period. In 60–69-year period the diseases of urino-genital and digestive systems in men are most common against the background of sharp increase of surgeries in both men and women. The largest number of diseases (77,8% in men and 79,6% in women) was identified during seeking medical assistance in polyclinic. Each fifth disease was detected in a hospital, while share of preventive examinations made 4,9% for men and 3,9% for women. The detection of diseases in men by polyclinics was found to have a marked age-related pattern, whereas the number of diseases detected in women in polyclinics remained unchanged from 40–49 years of age. The main share of diseases detected during preventive examinations occurred in the age group of 40–49 years irrespective of gender (45% in men and 36,1% in women), in hospitals - in the age group of 60–69 years (46,3% in men and 35,7% in women). Almost all diseases of different classes were shown to be detected at initial stages in people under 50 years of age, while in patients aged over 50 quite significant changes were diagnosed.

Key words: *pathology, surgical interventions, age-dependent dynamic, viability, vulnerable age periods, psychosocial factor, conditions for detection of diseases*

А. Н. Ильницкий¹, К. И. Процаев², Н. И. Жернакова², Г. Н. Совенко², А. А. Алтухов³,
Д. В. Аксёнов³, Д. С. Медведев³, И. И. Зарадей¹, И. С. Сафонов³

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

¹ Полоцкий государственный университет, 211440 Беларусь, Новополоцк, ул. Блохина, 29; ² Белгородский государственный университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197100 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: a-ilynitski@tut.by

Физическая реабилитация является основой всех медицинских реабилитационных программ при разных нозологических формах. Многие социально-значимые заболевания, такие как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких и прочие, при которых высок риск инвалидизации (что требует проведения активного реабилитационного вмешательства), развиваются и прогрессируют на фоне активного иммунного воспаления, которое опосредуется рядом сигнальных молекул, таких как фактор некроза опухолей (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и прочих. В настоящей статье дан литературный обзор о значении медицинской реабилитации в коррекции нейроиммуноэндокринного статуса пациентов с некоторыми социально-значимыми заболеваниями.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, медицинская реабилитация

Физическая реабилитация является основой всех реабилитационных программ при разных нозологических формах. Вопросам изучения применяемых в процессе проведения физической реабилитации методов, их особенностей при разных заболеваниях, отдельных методик посвящено значительное количество исследований. Вместе с тем, отмечается явный недостаток аналитических и экспериментальных работ, посвященных патофизиологическим эффектам физической реабилитации с точки зрения современных достижений теоретической медицины [1].

Следует отметить все возрастающий интерес к такому интегральному научному направлению, как нейроиммуноэндокринология, которая изучает взаимосвязи трех основных регуляторных систем организма — нервной, эндокринной и иммунной — посредством регуляторных (сигнальных) молекул. Известно, что в каждом органе имеются нервные, иммунные клетки и клетки диффузной эндокринной системы (APUD-системы), причем все они продуцируют идентичные пептиды и био-

генные амины. Это дало основание объединить нейроны, APUD-клетки и иммунocyты в единую диффузную нейроиммуноэндокринную систему [3].

С точки зрения нейроиммуноэндокринологии, многие социально-значимые заболевания, такие как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких и прочие, при которых высок риск инвалидизации (что требует проведения активного реабилитационного вмешательства), развиваются и прогрессируют на фоне активного иммунного воспаления, которое опосредуется рядом сигнальных молекул, таких как фактор некроза опухолей (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и прочих.

К настоящему времени убедительно доказаны положительные эффекты физической реабилитации на течение иммунного воспаления при разных заболеваниях. Теоретической подоплекой этих эффектов является учение о гермезисе, в соответствии с которым в результате небольших стрессовых влияний (в данном случае — физических) происходит увеличение индивидуальной сопротивляемости организма значительным нагрузкам. Систематические, длительные и непрерывные, дозированные стрессовые нагрузки, как того требуют принципы реабилитации, способствуют формированию в организме системных реакций, обеспечивающих его защиту и адаптацию. Одним из компонентов этих реакций и является нейроиммуноэндокринная система и изменения в продукции сигнальных молекул на фоне проведения физической реабилитации [4].

Рассмотрим нейроиммуноэндокринные эффекты физической реабилитации при некоторых социально-значимых заболеваниях.

Хроническая сердечная недостаточность.

Установлено, что регулярные физические упражнения обладают протективными свойствами по предупреждению летальности при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете II типа за счет ингибирования хронического воспаления. При проведении упражнений мышечными волокнами продуцируется *IL-6*, который стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов *IL-1ra* и *IL-10* и ингибирует синтез *TNF-α*. Кроме того, *IL-6* стимулирует липолиз и перекисное окисление жиров. Регулярные физические упражнения способствуют снижению продукции *TNF-α* и протективно влияют на индуцируемую этим провоспалительным цитокином инсулинорезистентность. При мышечном сокращении продуцируется также серия сигнальных молекул, которые называются миокинами, они также ингибируют хроническое вялотекущее иммунное воспаление [14].

Аналогичные изменения отмечены при изучении локальной продукции провоспалительных цитокинов — в скелетных мышцах пациентов, прошедших физическую реабилитацию. У 20 мужчин с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией напряжения (фракция выброса левого желудочка $25 \pm 2\%$; средний возраст 54 ± 2 года) проведены тренирующие мероприятия на протяжении 6 мес, затем взяты образцы ткани *m. vastus lateralis* с определением в них содержания провоспалительных цитокинов. Выявлено, что у тренированных пациентов по сравнению с нетренированными имеется достоверное снижение таких провоспалительных сигнальных молекул, как *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6* и *iNOS*. Эти локальные противовоспалительные эффекты физических упражнений при сердечной недостаточности способны снизить выраженность катаболического синдрома, характерного для прогрессирования заболевания [11].

Изучена эффективность физических тренировок в поддерживающем режиме и на сопротивление у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, продолжавшихся на протяжении 4 мес. Отмечено снижение растворимой формы рецепторов к *TNF* (*sTNFR1*) без достоверной динамики *IL-6* и *TNF-α*. В целом, физическая реабилитация при сердечной недостаточности на фоне этого заболевания обладала выраженным противовоспалительным эффектом [7].

До сих пор окончательно не расшифрованы механизмы развития кахексии на фоне хронической сердечной недостаточности. В этот процесс вовлечены разные сигнальные молекулы: анаболические стероиды при высоком индексе кортизол/дигидро-

эпиандростерон, цитокины, гормоны роста и прочие. Эти катаболические факторы ответственны за формирование периферической мышечной атрофии, активацию экспрессии гена индуцибельной оксидсинтеазы (*iNOS*), ингибирующей аэробный метаболизм поперечнополосатых мышечных клеток. Длительные программы физической реабилитации повышают активность цитохром *C* оксидазы, под их влиянием снижается продукция провоспалительных цитокинов и факторов роста. Гипотетически, физическая реабилитация способна посредством замедления развития и прогрессирования кахексии увеличивать продолжительность жизни [17].

Выраженность провоспалительного статуса, характерного для хронической сердечной недостаточности, связана с прогнозом течения заболевания и тяжестью состояния больного. Физические тренировки способствуют улучшению состояния пациента за счет влияния на цитокиновый статус. Так, описаны результаты исследования, в котором домашняя реабилитация проведена 46 пациентам, она включала физические тренировки средней интенсивности на протяжении 30 мин в день, 5 дней в неделю в течение 2 мес. У 24 пациентов использован велоэргометр, у 22 — электрический стимулятор мышц, которым воздействовали на квадрицепс и *m. Gastrocnemius*. Выявлено, что достоверное снижение уровня *TNF-α* отмечено в группе пациентов, занимавшихся велотренировками (2900 ± 1069 $\mu\text{g/mL}$ к 2625 ± 821 $\mu\text{g/mL}$, $p=0,013$). При этом функциональное состояние пациентов улучшилось в обеих группах. Таким образом, противовоспалительные изменения имеют место только при проведении активной физической реабилитации [13].

В целом, с позиций нейроиммуноэндокринологии физическая реабилитация при хронической сердечной недостаточности способствует повышению антиоксидантных возможностей поперечнополосатой мускулатуры, снижению интенсивности иммунного воспаления, улучшению эндотелиальной функции, нормализации патологических нарушений вентиляции легких при физических нагрузках, развитию легкой периферической вазодилатации, нормализации вариабельности ритма сердца [2].

Инфаркт мозга. В моделях на кроликах показано, что физическая активность снижает выраженность ишемии и реперфузионных изменений при инфаркте мозга. Взрослые кролики подвергались занятиям на тредмиле на протяжении 30 мин ежедневно на протяжении трех недель. Затем

у них был индуцирован инфаркт мозга путем искусственной окклюзии средней мозговой артерии. Экспрессия матричной РНК (*mRNA*) рецепторов TNFR1 и TNFR2 определена при помощи полимеразной цепной реакции. Выявлено, что на фоне физических нагрузок инфаркт мозга имел менее распространенный характер и экспрессия *mRNA* рецепторов TNFR1 и TNFR2 носила более умеренный характер. У кроликов, которые не подвергались физическим нагрузкам, указанные изменения были более выраженными [8].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Системное воспаление имеет патогенетическую значимость в развитии ХОБЛ. Показатели воспаления имеют прямую корреляцию с уровнем физической активности, качеством жизни и степенью одышки. Длительные физические тренировки способствуют снижению уровня С-реактивного белка, TNF- α , IL-6. Пульмонологическая реабилитация обладает выраженным противовоспалительным эффектом и способствует продукции противовоспалительных сигнальных молекул [10].

Остеоартроз суставов. Изучены взаимоотношения концентрации провоспалительных цитокинов, степени выраженности болевого синдрома и физической активности у пожилых пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Были обследованы 274 пациента, которые получали мероприятия физической реабилитации. При проведении мультивариантного регрессионного анализа с учетом возраста, пола, расы, индекса массы тела, сопутствующей патологии, использования нестероидных противовоспалительных препаратов выявлено, что более высокие уровни TNF-*sR1* и *sTNFR2* были ассоциированы со сниженным уровнем физической работоспособности, сниженной скоростью передвижения, худшими рентгенологическими показателями. Повышенное содержание IL-6 было ассоциировано с более низкой скоростью передвижения, однако этот показатель не был взаимосвязан с уровнями CRP, IL-6*sR*, IL-2*sR*. Таким образом, физическая реабилитация способствовала противовоспалительному эффекту [15].

Онкологическая патология. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что умеренные, с постепенно увеличивающейся интенсивностью нагрузки улучшают физическую работоспособность, сопротивляемость инфекциям и снижают риск развития онкологических заболеваний. Проведена оценка влияния физических упражнений разной интенсивности на цитокиновый статус у оперированных пациентов по поводу ко-

лоректальной карциномы. Умеренные физические нагрузки составляли 0,55–0,65 от максимальной аэробной способности, низкой интенсивности — 0,30–0,40. Под влиянием краткосрочных реабилитационных программ происходило уменьшение индекса про-/антивоспалительных цитокинов. По отношению к долгосрочным программам эти изменения требуют дополнительных исследований [5].

Ожирение и сахарный диабет II типа. Снижение массы тела путем регулярных физических упражнений может привести к уменьшению концентрации TNF- α и IL-6, повысить содержание адипонектина. Цитокины — низкомолекулярные протеины с рядом эндокринных и метаболических функций. Они, во многом, продуцируются висцеральной и подкожной жировыми слоями. При увеличении массы тела происходит дисрегуляция продукции цитокинов, увеличивается синтез TNF- α , IL-6, ингибитор активатора плазминогена, одновременно снижается продукция адипонектина. Эти взаимоотношения можно восстановить при снижении массы тела посредством физических тренировок [6, 14].

Физические тренировки в аэробном режиме на протяжении 3 мес вызывали улучшение профиля глюкозы без изменения массы тела. На 21% снизился уровень лептина, содержание адипокинов и С-реактивного протеина не претерпело изменений [12].

Отмечается, что сокращающиеся мышечные волокна являются главным локусом продукции циркулирующих IL-6 в ответ на острую физическую нагрузку, но их продукция меньше у тренированных людей. Существует предположение, что поскольку продукция С-реактивного белка стимулируется IL-6, то их уровни зависят от уровня базальной физической активности. У 84 здоровых добровольцев проведено определение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови с одновременным выявлением уровня физической активности методом интервью. Выявлено, что при ожирении имеет место повышенное содержание инсулина, С-реактивного белка, IL-6, адипонектина. Важно то, что отсутствие физической активности ассоциировано с повышенным уровнем С-пептида, IL-6 и С-реактивного белка вне зависимости от возраста, пола, курения, наличия ожирения. Более того, показатели шкалы физической активности находятся в обратной зависимости от уровней IL-6, С-реактивного белка. Результаты исследования показывают, что низкое содержание IL-6 и С-реактивного белка, в отличие от IL-18,

TNF- α , адипонектина, отражают наличие регуляторной физической активности [9, 16].

Таким образом, на современном этапе развития медицины установлена значимость физической реабилитации в коррекции нейроиммуноэндокринного статуса пациентов с некоторыми социально-значимыми заболеваниями.

Дальнейшее изучение современных теоретических проблем физической реабилитации является насущной задачей. Так, в плане последующего развития представлений о нейроиммуноэндокринологии физической активности важным является изучение «аллостатической нагрузки» [4], которая характеризуется накоплением адаптивных изменений и перерастанием их в патологию. При этом перспективным представляется выявление связей между интенсивностью и продолжительностью нагрузки и изменением продукции сигнальных молекул, влиянием этих процессов на течение основного заболевания, продолжительностью жизни и ее качеством. Безусловно, углубление имеющихся представлений о клинической патофизиологии и нейроиммуноэндокринологии физической реабилитации позволит поднять это важное направление практической врачебной деятельности на качественно новый уровень.

Литература

1. Ильницкий А. Н., Вальчук Э. Э. Организация этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля. Минск: Беларуская навука, 2003.
2. Ильницкий А. Н., Процаев К. И. Хроническая сердечная недостаточность: лечение и реабилитация в амбулаторной практике. Минск: ДокторДизайн, 2004.
3. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006.
4. Яшин А. И., Романюха А. А., Михальский А. И. и др. Геронтология in silico: становление новой дисциплины // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 7–19.

5. Allgayer H., Nicolaus S., Schreiber S. Decreased interleukin-1 receptor antagonist response following moderate exercise in patients with colorectal carcinoma after primary treatment // Cancer Detect. Prev. 2004. Vol. 28. № 3. P. 208–213.

6. Carvalho M. H., Colaco A. L., Fortes Z. B. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance // Arq. Bras. Endocr. Metab. 2006. Vol. 50. № 2. P. 304–312.

7. Conraads V. M., Beckers P., Bosmans J., DeClerck L. S. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease // Europ. Heart J. 2002. № 23(23). P. 1803–1804.

8. Ding Y. H., Mrizek M., Lai Q., Wu Y. Exercise preconditioning reduces brain damage and inhibits TNF-alpha receptor expression after hypoxia/reoxygenation: an in vivo and in vitro study // Curr. Neurovasc. Res. 2006. Vol. 3. № 4. P. 263–271.

9. Fischer C. P., Berntsen A., Perstrup L. B. et al. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2006. № 3. P. 69–85.

10. Garrod R., Ansley P., Canavan J., Jewell A. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 68. № 2. P. 291–298.

11. Gielen S., Adams V., Möbius-Winkler S., Linke A. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. № 5. P. 869–872.

12. Klimcakova E., Polak J., Moro C. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men // J. clin. Endocr. Metab. 2006. Vol. 91. № 12. P. 5107–5112.

13. LeMaitre J. P., Harris S., Fox K. A., Denvir M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure // Amer. Heart J. 2004. № Vol. 147. № 1. P. 100–105.

14. Pedersen B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control // Essays Biochem. 2006. № 42. P. 105–117.

15. Penninx B. W., Abbas H., Ambrosius W., Nicklas B. J. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31. № 10. P. 2027–2031.

16. Scherthaner G. H., Scherthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 2005. № 240. P. 30–40.

17. Schulze P. C., Gielen S., Schuler G., Hambrecht R. S. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training // Int. J. Cardiol. 2002. Vol. 85. № 1. P. 141–149.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 204–207

A. N. Ilnitski¹, K. I. Prashchayeu², N. I. Zhernakova², G. N. Sovenko², A. A. Altuchov³,
D. V. Aksjonov³, D. S. Medvedev³, I. I. Zaradej¹, I. S. Safonov³

NEUROIMMUNOENDOCRINIC MECHANISMS OF PROTECTIVE EFFECTS OF MEDICAL REHABILITATION IN ELDERLY PATIENTS

¹ Polotsk State University, Novopolotsk, 29, ul. Blochina 211440, Novopolotsk Belarus 211440; ² Belgorod State University, 85 ul. Pobedy, Belgorod 308015; ³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: a-ilnitski@tut.by

Physical rehabilitation is the basic method for all programs of medical rehabilitation on different pathologies. Such important diseases as chronic heart failure, diabetes mellitus, chronic pulmonary obstructive disease have the high risk of disability. There is a high motivation to their rehabilitation. These diseases progress in situations associated with immune inflammation. Such signal molecules as tumor necrosis factor (TNF- α), interleukins-1,6 (IL-1,6) take part in these processes. The role of medical rehabilitation methods in connection of neuroimmunoendocrinic homeostasis are described in this article.

Key words: neuroimmunoendocrinology, medical rehabilitation

А. О. Дурнова, В. О. Полякова, Н. А. Пальченко

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИНЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо 3;
e-mail: anna.durnova@gmail.com

Иммунокомпетентные клетки плаценты играют важную роль в защите развивающегося плода от влияния инфекционных агентов, но их дисфункция может приводить к развитию плацентарной недостаточности, что сказывается на здоровье и плода, и матери.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ присутствия иммунокомпетентных клеток в ворсинчатом хорионе зрелой плаценты у беременных разного возраста, страдающих сахарным диабетом (СД).

При верификации иммунокомпетентных клеток в плаценте установлено, что в ворсинчатом хорионе зрелой плаценты присутствуют три субпопуляции клеток — натуральные киллеры (НК-клетки), В-лимфоциты и плацентарные макрофаги. Преобладающей субпопуляцией являются макрофаги, они встречались в 1,8 раза чаще, чем В-лимфоциты, и в 2,3 раза чаще, чем НК-клетки. Выявлено различие в количестве иммунокомпетентных клеток в группах женщин с СД разного типа. Так, наибольшее число макрофагов выявлено в группе женщин среднего возраста с СД II типа ($4,62 \pm 0,93$), В-лимфоцитов — в группе женщин младшего возраста с СД I типа ($2,50 \pm 0,30$), НК-клеток — в группе женщин младшего возраста с СД I типа ($1,98 \pm 0,42$). При анализе полученных данных выявлены различия в экспрессии маркеров иммунных клеток у рожениц разного возраста, что позволяет сделать выводы о различной реактивности иммунной системы у женщин, страдающих СД, в зависимости от возраста.

Ключевые слова: плацента, роженицы с сахарным диабетом, иммуногистохимические исследования, иммунокомпетентные клетки, экспрессия маркеров иммунокомпетентных клеток в зависимости от возраста

Число женщин репродуктивного возраста, страдающих сахарным диабетом (СД), увеличивается с каждым годом, каждые 10–15 лет число больных удваивается. Женщины, имеющие СД, относятся к группе риска, беременность у них, в большинстве случаев, осложняется токсикозом (гестозом), урогенитальной инфекцией, многоводием [10]. При беременности иммунная система матери приспособляется к развитию плода, который имеет на 50 % чужеродные гены, и не отторгает его за счет подавления клеточного иммунитета. В то же время, необходима защита развивающегося плода от инфекционных агентов посредством активации гуморального иммунного ответа. В ответ на инфекционное поражение развивается воспали-

тельный процесс, способствующий устранению патогена и некротизированной ткани. В плаценте наиболее широко представлены макрофаги, НК-клетки (естественные киллерные клетки) и В-лимфоциты. Макрофаги являются основной популяцией иммунокомпетентных клеток в плаценте, способных осуществлять реакции неспецифического иммунитета, их количество остается постоянным в течение всей беременности [2]. НК-клетки также являются компонентом иммунного ответа матери на инфекцию, однако известно, что в зрелой плаценте эти клетки встречаются довольно редко [5]. У беременных женщин с СД этот вопрос до сих пор остается неизученным. В-лимфоциты относятся к адаптивному иммунитету и практически полностью отсутствуют в плаценте, однако в связи с тем, что у женщин с СД бактериальное и кандидозное поражение гениталий широко распространено, В-лимфоциты, вероятно, присутствуют в плаценте этой группы женщин.

В литературе в последнее время получила распространение гипотеза о том, что некоторая степень воспалительного процесса в конце беременности в матке является физиологической нормой и способствует нормальному родоразрешению [9, 12]. Однако общеизвестно, что у женщин с СД нарушена деятельность иммунной системы, снижена ее реактивность [3, 8]. Это связано, в первую очередь, с гипергликемией и нарушением обмена веществ.

Несмотря на важность иммунологической составляющей беременности, которая влияет на развитие плода и здоровье ребенка и матери, до сих пор исследования, посвященные составу резидентных иммунокомпетентных клеток в плаценте у беременных, страдающих СД, единичны. Целью настоящего исследования является сравнительный анализ присутствия иммунокомпетентных клеток в ворсинчатом хорионе зрелой плаценты у беременных разного возраста, страдающих СД.

Материалы и методы

Исследование проводили на ткани плацент, полученных от рожениц из НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. Все пациентки были разделены на 4 группы: 1-я — с СД I типа, 2-я — с СД II типа, 3-я — с СД беременных (СДБ), 4-я — контрольная. Для оценки изменений состава иммунокомпетентных клеток, связанных с возрастом, все женщины были разделены на 3 возрастные группы: 18–28, 29–35 и 36–40 лет.

Зрелые плаценты получены как от женщин, имевших естественное родоразрешение, так и перенесших кесарево сечение.

Кусочки плаценты объемом 1 см³ фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (рН 7,2), обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина («Sigma»). Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные мышиные античеловеческие антитела к маркерам: NK-клеток CD57 (1:50, Novocastra), B-лимфоцитов CD20 (1:100, Dako) и макрофагов CD68 (1:50, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (Novocastra).

Морфометрическое исследование проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Nikon Eclipse E400», цифровой камеры «Nikon DXM1200», персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения

«Видеотест-Морфология 5.0». В каждом случае анализировали пять полей зрения при увеличении 400. Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, присутствовавшими в ворсинах хориона, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах.

Статистическую обработку производили с помощью программы Statistica 6.0. Статистически значимые отличия между группами с разными типами СД и возрастными группами были получены с помощью непараметрического теста Краскела—Уоллиса; для сравнения отдельных групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При иммуногистохимическом исследовании плацент установлено, что в 1-й и 2-й группах с СД I и II типов площадь положительного окрашивания на CD68-маркер макрофагов статистически значимо больше по сравнению с контрольной (4-й) группой (3,33±0,72, 3,42±0,74 и 1,52±0,54 %, соответственно). В 3-й группе (площадь положительного окрашивания равна 1,70±0,49 %) не наблюдалось статистически значимых отличий от контрольной (4-й) группы (рис. 1).

Иммунный ответ в плаценте характеризуется двумя параллельными процессами: стимуляцией иммунной реакции в отношении инфекционных агентов и поддержанием иммунной толерантности матери к плоду. По данным У. Каммергер, эти функции обеспечивают плацентарные макрофаги [4]. В работе R. Redline [11] показано, что у женщин с СД чаще возникают воспалительные процессы. Полученные нами данные подтверж-

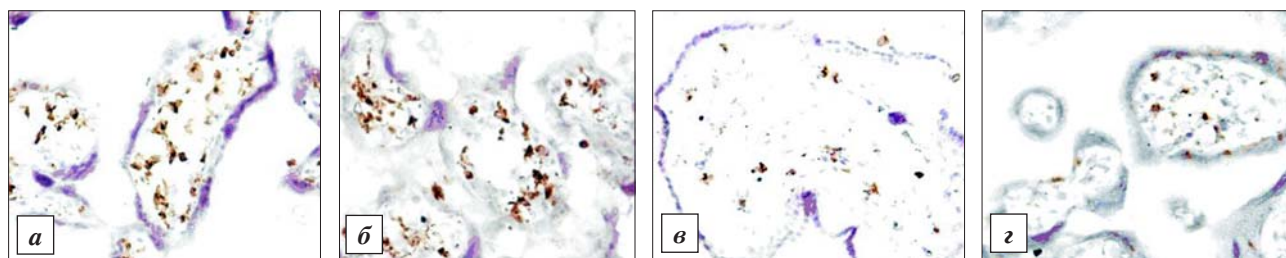


Рис. 1. Верификация макрофагов в плаценте женщин с СД разного типа и в контрольной (4-й) группе.

Имуногистохимическое исследование с антителами к протеину CD68. Ув. 400.

а — маркер макрофагов в 1-й группе (СД I); б — маркер макрофагов во 2-й группе (СД II); в — маркер макрофагов в 3-й группе (СДБ); г — маркер макрофагов в контрольной (4-й) группе

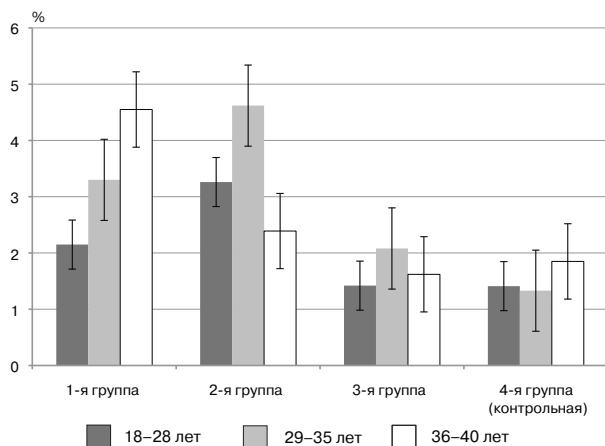


Рис. 2. Экспрессия маркера макрофагов в плаценте женщин в зависимости от возраста

дают это, так как в 1-й и 2-й группах макрофагов было значительно больше, чем в контрольной группе. Можно высказать предположение о роли апоптотической функции макрофагов в их накоплении в ткани плаценты женщин с СД I и II типов. Макрофаги накапливаются в местах повреждения тканей, которое связано с инфекционным процессом или нарушением плодоплацентарного барьера. Полученные нами данные совпадают с данными L. Matthiesen [6], где показано, что макрофаги участвуют в развитии токсикоза; в нашем исследовании токсикоз разной степени тяжести был диагностирован у 80 % рожениц всех групп.

Также установлено, что в плаценте женщин 1-й группы младшего возраста (18–28 лет) количество макрофагов в 2 раза меньше по сравнению со старшей возрастной группой (36–40 лет), $p < 0,05$. Во 2-й группе наблюдалось увеличение количества макрофагов у женщин среднего возраста по сравнению с пациентками старшего возраста ($p < 0,05$), что составляло $4,62 \pm 0,93$ %. В 3-й и контрольной (4-й) группах не наблюдалось из-

менения количества макрофагов в зависимости от возраста (рис. 2).

Экспрессия белка CD20 во всех трех изученных группах достоверно отличалась от контрольной. Максимальное среднее значение ($1,99 \pm 0,31$ %) было выявлено в 1-й группе, минимальное ($0,59 \pm 0,19$ %) — в контрольной (4-й). Во 2-й и 3-й группах значения составили $1,49 \pm 0,28$ и $1,87 \pm 0,31$ %, соответственно, то есть значения в 1-й группе были близки к показателям в 3-й группе и снижались в 1,5 раза во 2-й группе, что свидетельствует о различиях в активности гуморального иммунитета у рожениц с разными типами СД (рис. 3).

Подсчет процента суммарной площади иммуноокрашенных структур по маркеру CD20 позволил сделать вывод о различии экспрессии маркера В-лимфоцитов между женщинами с нормально протекавшей беременностью и отягощенной СД. Во всех трех группах с СД зафиксирован более высокий уровень экспрессии маркеров В-лимфоцитов, что свидетельствует о наличии воспалительной реакции в плацентарной ткани. Можно предполагать, что присутствие В-лимфоцитов связано с выполнением ими защитной функции, они играют ведущую роль в элиминации патогенов [13]. Активация В-лимфоцитов сопровождается повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов, выполняющих функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа, что частично может обуславливать эффективность конечных эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации бактериальных, вирусных и грибковых антигенов. Функциями антител является запуск классического пути активации комплемента, прикрепление к микробной клетке (опсонизация) для усиления эффективности фагоцитоза и цитотоксических реакций, осуществляемых НК-клетками и макрофагами [1].

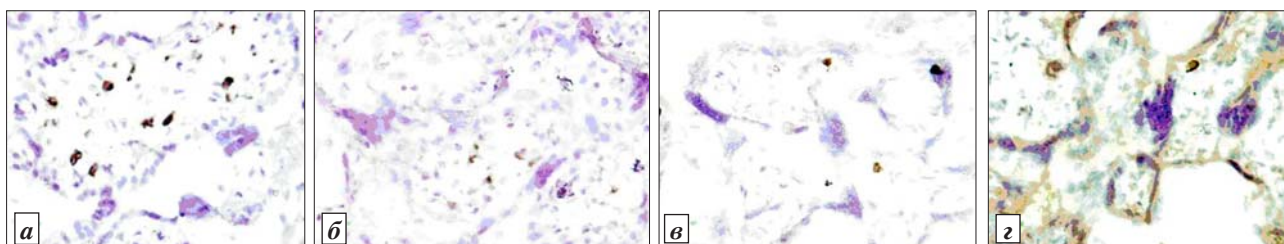


Рис. 3. Верификация В-лимфоцитов в плаценте женщин с СД разного типа и в контрольной (4-й) группе. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD20. Ув. 400.

а — маркер В-лимфоцитов в 1-й группе (СД I); б — маркер В-лимфоцитов во 2-й группе (СД II); в — маркер В-лимфоцитов в 3-й группе (СДБ); г — маркер В-лимфоцитов в контрольной (4-й) группе

Также установлено, что в плаценте женщин 1-й группы младшего и среднего возраста (18–28 лет) количество *B*-лимфоцитов статистически значимо больше по сравнению с старшей возрастной группой (36–40 лет), $\rho=0,027$. Во 2-й группе наибольшее количество *B*-лимфоцитов наблюдалось у женщин среднего возраста (29–35 лет) и составило $1,99 \pm 0,12\%$. В 3-й группе площадь положительного окрашивания на *CD20* у женщин 29–35 лет статистически значимо больше по сравнению с младшей и старшей возрастными группами (рис. 4).

Подсчет процента суммарной площади иммуноокрашенных клеток по маркеру *CD57* позволил сделать вывод о статистически значимом отличии между группами с СД и контрольной (4-й) группой. Для 1-й группы процент составил $1,25 \pm 0,35\%$, для 2-й — $1,04 \pm 0,33\%$, для 3-й — $1,53 \pm 0,46\%$, для контрольной (4-й) — $0,57 \pm 0,14\%$ (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о том, что НК-клетки присутствуют в плацентах женщин с СД в большем количестве, чем в контрольной (4-й) группе. НК-клетки являются основной популяцией иммунокомпетентных клеток, способных осуществлять реакции неспецифического (врожденного) иммунитета, направленного на удаление клеток с чужеродными молекулами главного комплекса гистосовместимости, однако в нормальной плаценте цитотоксичность этих клеток блокируется благодаря экспрессии ингибиторов [7]. Повышение количества НК-клеток с цитотоксическими свойствами в ткани плаценты во всех группах женщин с сахарным диабетом может быть обусловлено нарушением фетоплацентарного барьера или инфицированием последа.

При сравнении средних значений процента суммарной площади по маркеру натуральных киллеров *CD57* в разных возрастных группах установлено, что у женщин 1-й группы младшего возраста количество НК-клеток в 2 раза больше, чем в

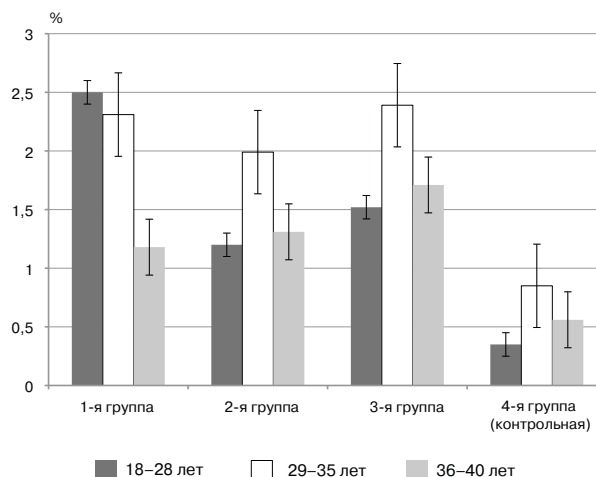


Рис. 4. Экспрессия маркера *B*-лимфоцитов в плаценте женщин в зависимости от возраста

средней возрастной группе, и в 5 раз больше, чем в старшем возрасте. Во 2-й группе наблюдалось аналогичное распределение. В 3-й группе у женщин 36–40 лет наблюдалось увеличение количества НК-клеток по сравнению с другими возрастными группами (рис. 6).

Заключение

Проведенные исследования позволили верифицировать иммунокомпетентные клетки в плаценте и изучить изменение их функции у женщин с СД. Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли макрофагов в иммунном ответе, развивающемся в ткани плаценты. Частота их встречаемости в плаценте в 1,8 раза больше, чем *B*-лимфоцитов, и в 2,3 раз чаще, чем НК-клеток. Показано, что количество макрофагов в группе с СДБ не отличается от количества их в контрольной (4-й) группе, что говорит о более слабой выраженности патологического процесса в плаценте этой группы жен-

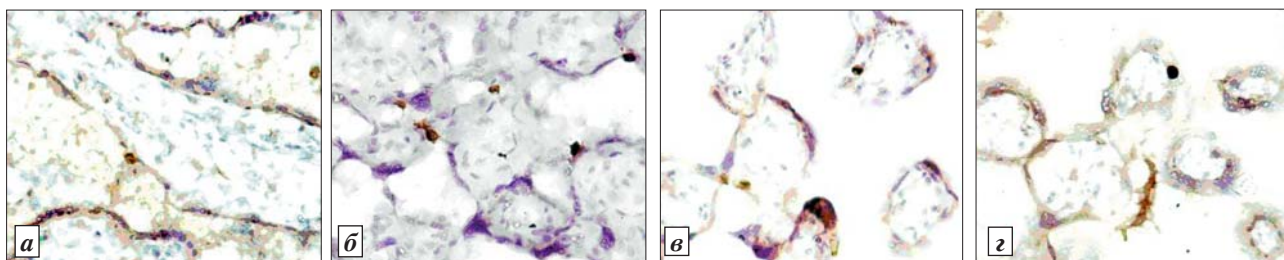


Рис. 5. Верификация НК-клеток в плаценте женщин с СД разного типа и в контрольной (4-й) группе.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к *CD57*. Ув. 400.

а — маркер НК-клеток в 1-й группе (СД I); б — маркер НК-клеток во 2-й группе (СД II); в — маркер НК-клеток в 3-й группе (СДБ); г — маркер НК-клеток в контрольной (4-й) группе

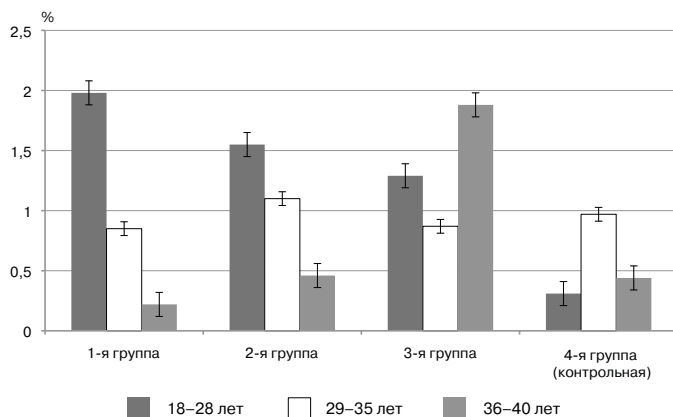


Рис. 6. Экспрессия маркера НК-клеток в плаценте женщин в зависимости от возраста

щин, по сравнению с группами с СД I и II типов. Увеличение количества В-лимфоцитов у женщин с СД свидетельствует о повышенном риске бактериального инфицирования и, соответственно, риске внутриутробной инфекции плода. Верификация НК-клеток в зрелой плаценте свидетельствует об активации врожденного иммунного ответа в плаценте женщин, что, возможно, ассоциировано с дисциркуляторными нарушениями и инфекционным поражением плаценты. Полученные данные об изменении экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в зависимости от возраста позволяют сделать вывод о снижении экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток у женщин старшего возраста с СД I и II типов.

Литература

1. Гузов И. И. Иммунология и иммунопатология беременности // Новости приклад. иммунологии и аллергологии. 2003. № 7. С. 3–6.
2. Сельков С. А., Павлов О. В. Плацентарные макрофаги. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007.
3. Geerling S. E., Hoepelman A. I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus // FEMS Imm.Med. Microbiol. 1999. Vol. 26. P. 259–265.
4. Kammerer U., Schoppet M., McLellan A. Human decidua contains potent immunostimulatory CD83(+) dendritic cells // Amer. J. Path. 2000. Vol. 157. № 1. P.159–169.
5. Lash G. E., Robson S. C., Bulmer J. N. Functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy decidua // Placenta. 2010. Vol. 32. P. 1–6.
6. Matthiesen L., Berg G., Ernerudch J. et al. Immunology of preeclampsia // In: Immunology of Pregnancy. Ed. U.R. Markert. Basel: Karger, 2005. P. 49–61.
7. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy // Nat. Rev. Immunol. 2002. Vol. 2. № 9. P. 656–663.
8. Munshi M. N. Geriatric diabetes / Ed. Medha N. Munshi, Levis A. Lipsitz, 2007.
9. Osman I., Young A., Ledingham M.A. et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, deciduas, cervix and myometrium before and during labour at term // Molec. Hum. Repr. 2003. Vol. 9. P. 41–45.
10. Platt M. J., Stanistreet M., Casson I. F. et al. St. Vincents Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies // Diab. Med. 2002. Vol. 19. P. 216–220.
11. Redline R. W. Macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae // Placenta. 2001. Vol. 22. № 10. P. 890–892.
12. Sacks G. P., Redman C. W., Sargent I. L. Monocytes are primed to produce the Th1 cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells // Clin. exp. Immunol. 2003. Vol. 131. P. 490–497.
13. Szekeeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus // Int. Rev. Immunol. 2002. Vol. 21. P. 471–495.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 208–212

A. O. Durnova, V. O. Polyakova, N. A. Palchenko

AGE-RELATED FEATURES IN IMMUNOCOMPETENT CELLS OF HUMAN PLACENTA ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: anna.durnova@gmail.com

The immune-competent cells of placenta play the important role in protection of developing fetus against infectious agents; but their dysfunction can lead to development of placental insufficiency that affects health both fetus and mother. The aim of this study was the comparative analysis of presence of immune competent cells in villous chorion of mature placenta, taken from women with diabetes of different age groups. In our study we found three subpopulations of immune cells in villous chorion of mature placenta: natural killer cells (NK), В-lymphocytes and macrophages. Prevailing subpopulation are macrophages, they are detected 1,8 times more often than В-lymphocytes, and 2,3 times more often than NK. The quantity of immune competent cells in groups with diabetes of various types is different. Thus, the greatest number of macrophages was detected in group with diabetes type II of middle age (29–35 years) — 4,62±0,93%, В-lymphocytes in group of women with diabetes type I of younger age (18–28 years) — 2,50±0,30%, NK-cells in group with diabetes type I of younger age — 1,98±0,42%. Analysis of received data showed the differences in expression of markers of immune cells in women of different age groups, which brings about the conclusion of various reactivity of immune system of women with diabetes depending on age.

Key words: placenta, pregnant woman with diabetes mellitus, immunohistochemistry, immune competent cells, age-dependent expression of markers of immune competent cells

С. С. Бутакова, А. Д. Ноздрачёв

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА НА ХАРАКТЕР АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, В. О., Университетская наб., 7/9;
e-mail: butalana07@list.ru

Изучали возрастные и половые различия влияния отечественного препарата свиного кальцитонина «Кальцитрин» (1 ед на 100 г, в/м) на динамику гипергликемии, вызванной пероральной нагрузкой глюкозы (30% раствор, 1 мл на 100 г) у крыс. Исходное содержание глюкозы крови у самцов и самок трех возрастных групп — неполовозрелые (1–2 мес), половозрелые (5–7 мес) и старые (20–24 мес) — было в пределах нормы. При нагрузке глюкозой у старых самцов уже в контрольном исследовании выявилось нарушение толерантности к глюкозе. Под влиянием кальцитонина отмечено достоверное повышение базального уровня глюкозы крови и нарушение толерантности к глюкозе у крыс всех возрастных групп. У неполовозрелых самцов на фоне введения кальцитонина отмечено ухудшение толерантности к глюкозе в большей мере, чем у самок. Кальцитонин вызывал больший максимальный подъем уровня глюкозы у половозрелых самок, однако степень и длительность гипергликемии была выше у самцов ($7,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,05$) на 120-й минуте и $7,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$) на 240-й минуте при $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л в контрольном исследовании). Инъекция кальцитонина приводила у старых крыс к выраженному нарушению толерантности к глюкозе у самок и еще большему ухудшению толерантности у самцов (на протяжении почти всех интервалов исследования у них отмечали более высокий уровень глюкозы).

Ключевые слова: кальцитонин, алиментарная гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, возраст, пол

В литературе неоднократно упоминалось, что на фоне введения кальцитонина происходит нарушение толерантности к глюкозе у детей 10–14 лет с ожирением I степени [2], а также у крыс после инъекции кальцитонина [1]. Известно также, что состояние островкового аппарата поджелудочной железы неодинаково в разные периоды онтогенеза и характеризуется развитием с возрастом относительной инсулиновой недостаточности, обусловленной, несмотря на высокое содержание инсулина в крови, снижением его биологической активности [3]. Исходя из этих представлений, допустимо предположить, что в более зрелом и, особенно, преклонном возрасте избыток кальцитонина может скорее оказать диабетогенное действие, чем в мо-

лодом. Помимо того, можно полагать, что между нейроэндокринной регуляцией обмена кальция и функциональным состоянием островкового аппарата поджелудочной железы существует функциональная взаимосвязь и что уменьшение уровня кальция в плазме крови после введения кальцитонина повлечет за собой и изменения секреции инсулина, которые могут неоднозначно сказаться и на характере алиментарной гипергликемии у крыс разного возраста. Для выяснения правомерности этого предположения мы провели исследования, в которых изучали влияние введения экзогенного кальцитонина на толерантность к глюкозе крыс разного возраста и пола.

Материалы и методы

Использовали 52 крысы линии *Wistar*: неполовозрелые (1–2 мес), половозрелые (5–7 мес) и старые (20–24 мес). Проводили контрольные измерения при нагрузке глюкозой, а затем ту же самую нагрузку давали на фоне введения отечественного препарата свиного кальцитонина «Кальцитрин». Кальцитрин вводили внутримышечно в дозе 1 ед на 100 г массы тела, 30 мин спустя проводили нагрузку глюкозой. 30% раствор глюкозы из расчета 1 мл на 100 г массы тела вводили животным *per os*. Через каждые 30 мин брали пробы крови для определения глюкозы (30–240 мин). Для оценки гликемических кривых вычисляли гипергликемический (отношение максимального уровня глюкозы крови к исходному) и гипогликемический (отношение минимального содержания глюкозы крови к исходному) коэффициенты. Концентрацию глюкозы в крови определяли методом Франка—Кирбергера [6]. Результаты исследования подвергали вариационно-статистической обработке по методу Стьюдента—Фишера.

Результаты и обсуждение

Исходное содержание глюкозы крови у самок трех возрастных групп было в пределах нормы. Максимальное содержание глюкозы крови у неполовозрелых (рис. 1, табл. 1) и половозрелых (см. рис. 1, табл. 2) самок достигалось через 30 мин после введения глюкозы ($6,8 \pm 0,3$ и $7,2 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно) и через 60 мин у старых ($7,1 \pm 0,5$ ммоль/л, см. рис. 1, табл. 3), после чего оно уменьшалось до гипогликемического

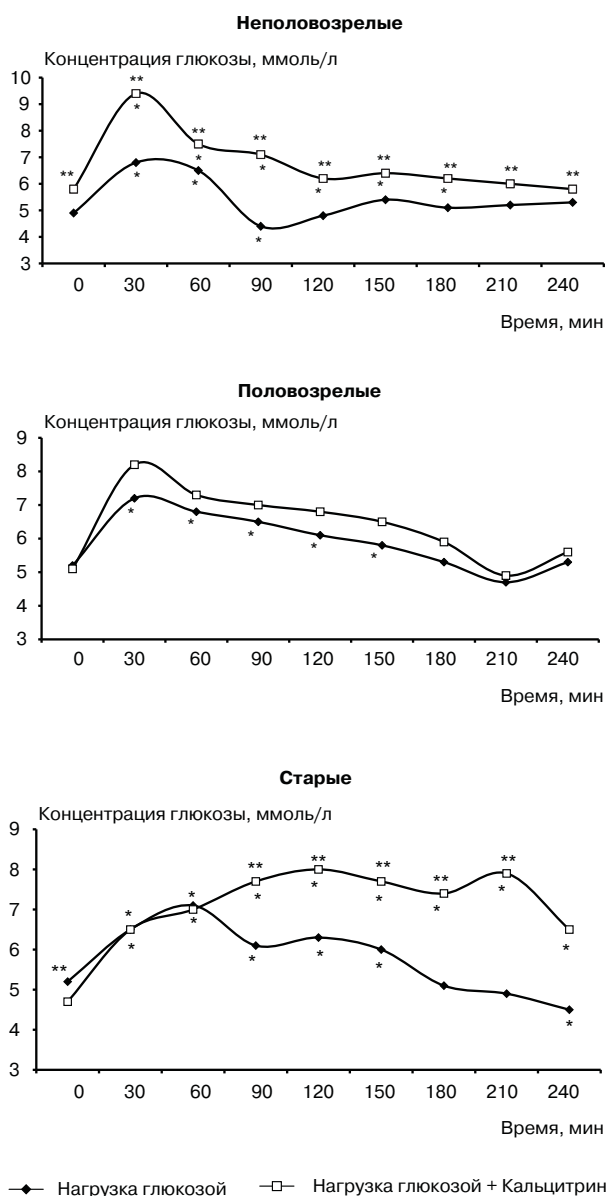


Рис. 1. Влияние Кальцитрина на динамику гипергликемии при проведении глюкозотолерантного теста у крыс-самок разного возраста

* Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем

** Достоверность различий по сравнению с данными при нагрузке глюкозой

го уровня у неполовозрелых самок к 90-й минуте ($4,4 \pm 0,06$ ммоль/л), у половозрелых — к 210-й минуте ($4,7 \pm 0,2$ ммоль/л) и у старых — к 240-й минуте после нагрузки ($4,5 \pm 0,3$ ммоль/л).

В исследовании с применением Кальцитрина исходная концентрация глюкозы в крови достоверно повышалась только у неполовозрелых самок ($5,8 \pm 0,06$ при $4,9 \pm 0,1$ ммоль/л в контрольном исследовании, $p_2 < 0,001$). На 30-й минуте максимальный подъем достоверно превышал соответствующую величину в контрольном измерении ($9,4 \pm 0,1$ ммоль/л, $p_2 < 0,001$), и на протяжении почти всего периода исследования уровень глюкозы был выше, чем в контрольном исследовании, к концу опыта концентрация глюкозы возвращалась к исходной величине. Гипергликемический и гипогликемический коэффициенты достоверно увеличивались от $1,439 \pm 0,03$ в контрольном исследовании до $1,601 \pm 0,01$ ($p_2 < 0,001$) и от $0,901 \pm 0,008$ до $0,986 \pm 0,03$ ($p_2 < 0,02$), соответственно.

У половозрелых самок на фоне введения Кальцитрина максимальный уровень глюкозы крови был выше, чем в контрольном исследовании, и составлял $8,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p_2 < 0,001$. Гипергликемия сохранялась в течение следующих интервалов исследования, а к 210-й минуте уровень глюкозы понижался почти до такой же величины, как и в контрольном исследовании. Достоверно увеличивались гипергликемический и гипогликемический коэффициенты ($1,602 \pm 0,03$ при $1,433 \pm 0,04$ в контрольном измерении ($p_2 < 0,01$) и $0,973 \pm 0,02$ при $0,905 \pm 0,02$ в контрольном измерении ($p_2 < 0,01$), соответственно).

Введение Кальцитрина приводило к достоверному повышению у старых самок уровня глюкозы крови на 90-й минуте после нагрузки по сравнению с контрольным измерением ($7,7 \pm 0,06$ ммоль/л, $p_2 < 0,01$), максимальный подъем наблюдался спустя 120 мин ($8,0 \pm 0,3$ ммоль/л, $p_2 < 0,05$), затем уровень глюкозы снижался незначительно и вновь достигал максимальной величины к 210-й минуте ($7,9 \pm 0,2$ ммоль/л, $p_2 < 0,001$). Спустя 240 мин уровень глюкозы все еще оставался высоким ($6,5 \pm 0,1$ ммоль/л, $p_2 < 0,001$). По сравнению с контрольным измерением, достоверно увеличивались гипергликемический и гипогликемический коэффициенты. Таким образом, инъекция Кальцитрина приводила к нарушению толерантности к глюкозе у крыс-самок всех возрастных групп при пероральной нагрузке глюкозой.

Исходная концентрация уровня глюкозы крови у крыс-самок разного возраста соответствовала

Таблица 1

Изменение уровня глюкозы (ммоль/л, $M \pm m$) крови у неполовозрелых крыс-самок при нагрузке глюкозой при контрольном измерении ($n=7$) и на фоне введения Кальцитрина ($n=7$)

| Условия опыта | Исходный уровень | Время после нагрузки, мин | | | | | | | | | | K_1 | K_2 |
|-----------------------|------------------|---------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------|-------|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | | | | |
| Контрольное измерение | $4,9 \pm 0,1$ | $6,8 \pm 0,3$ | $6,5 \pm 0,1$ | $4,4 \pm 0,06$ | $4,8 \pm 0,06$ | $5,4 \pm 0,4$ | $5,1 \pm 0,3$ | $5,2 \pm 0,2$ | $5,3 \pm 0,2$ | $1,439 \pm 0,03$ | $0,901 \pm 0,008$ | | |
| P_1 | – | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $0,05 < p < 0,1$ | – | – | | |
| P_4 | $>0,2$ | $>0,2$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $>0,2$ | $>0,5$ | $0,05 < p < 0,1$ | – | $>0,5$ | $>0,5$ | | |
| Введение Кальцитрина | $5,8 \pm 0,06$ | $9,4 \pm 0,1$ | $7,5 \pm 0,1$ | $7,1 \pm 0,1$ | $6,2 \pm 0,1$ | $6,4 \pm 0,1$ | $6,2 \pm 0,1$ | $6,0 \pm 0,1$ | $5,8 \pm 0,1$ | $1,601 \pm 0,01$ | $0,986 \pm 0,003$ | | |
| P_1 | – | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $>0,1$ | – | – | – | | |
| P_2 | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,05$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,05$ | $<0,001$ | $<0,02$ | | |
| P_4 | $<0,001$ | $>0,1$ | $>0,2$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $>0,2$ | $0,05 < p < 0,11$ | $<0,001$ | $>0,1$ | $>0,5$ | $>0,5$ | | |

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: P_1 — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем; P_2 — достоверность различий по сравнению с контрольным измерением; P_3 — достоверность различий по сравнению с самками; P_4 — достоверность различий по сравнению с половозрелыми крысами; K_1 — гипергликемический; K_2 — гипогликемический коэффициент; n — число животных

Таблица 2

Изменение уровня глюкозы (ммоль/л, $M \pm m$) крови у половозрелых крыс-самок при нагрузке глюкозой при контрольном измерении ($n=10$) и на фоне введения Кальцитрина ($n=10$)

| Условия опыта | Исходный уровень | Время после нагрузки, мин | | | | | | | | | | K_1 | K_2 |
|-----------------------|------------------|---------------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|------------------|-------------------|-------|-------|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | | | | |
| Контрольное измерение | $5,2 \pm 0,2$ | $7,2 \pm 0,2$ | $6,8 \pm 0,2$ | $6,5 \pm 0,2$ | $6,1 \pm 0,1$ | $5,8 \pm 0,1$ | $5,3 \pm 0,2$ | $4,7 \pm 0,2$ | $5,3 \pm 0,1$ | $1,433 \pm 0,04$ | $0,905 \pm 0,02$ | | |
| P_1 | – | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,02$ | $>0,5$ | $0,05 < p < 0,1$ | $>0,5$ | – | – | | |
| Введение Кальцитрина | $5,1 \pm 0,1$ | $8,2 \pm 0,2$ | $7,3 \pm 0,1$ | $7,0 \pm 0,1$ | $6,8 \pm 0,06$ | $6,5 \pm 0,1$ | $5,9 \pm 0,1$ | $4,9 \pm 0,1$ | $5,6 \pm 0,1$ | $1,620 \pm 0,03$ | $0,973 \pm 0,002$ | | |
| P_1 | – | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $>0,1$ | $<0,01$ | – | – | | |
| P_2 | $>0,5$ | $<0,001$ | $<0,05$ | $<0,05$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $>0,1$ | $<0,05$ | $<0,01$ | $<0,01$ | | |

Таблица 3

Изменение уровня глюкозы (ммоль/л, $M \pm m$) крови у старых крыс-самок при нагрузке глюкозой при контрольном измерении ($n=7$) и на фоне введения Кальцитрина ($n=7$)

| Условия опыта | Исходный уровень | Время после нагрузки, мин | | | | | | K_1 | K_2 | |
|-----------------------|------------------|---------------------------|------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | | | 210 |
| Контрольное измерение | $5,2 \pm 0,1$ | $6,5 \pm 0,3$ | $7,1 \pm 0,5$ | $6,1 \pm 0,4$ | $6,0 \pm 0,4$ | $5,1 \pm 0,3$ | $4,9 \pm 0,2$ | $4,5 \pm 0,3$ | $1,424 \pm 0,09$ | $0,813 \pm 0,02$ |
| | P_1 | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,05$ | $<0,05$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $<0,05$ | $<0,05$ | — |
| P_4 | — | $0,05 < p < 0,1$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $<0,05$ | $>0,5$ | $<0,01$ |
| Введение Кальцитрина | $4,7 \pm 0,06$ | $6,5 \pm 0,06$ | $7,0 \pm 0,1$ | $7,7 \pm 0,06$ | $7,7 \pm 0,1$ | $7,4 \pm 0,1$ | $7,9 \pm 0,2$ | $6,5 \pm 0,1$ | $1,786 \pm 0,06$ | $1,352 \pm 0,02$ |
| | P_1 | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | — | — |
| | P_2 | $>0,5$ | $>0,5$ | $<0,01$ | $<0,05$ | $<0,01$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,001$ |
| | P_4 | $<0,001$ | $0,05 < p < 0,1$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,05$ | $<0,001$ |

норме. В контрольном исследовании нагрузка глюкозой вызывала максимальный подъем ее уровня у неполовозрелых самок (см. рис. 2, табл. 4) на 30-й минуте ($7,0 \pm 0,4$ ммоль/л), и через 120 мин уровень глюкозы возвращался к исходной величине. У половозрелых самок (см. рис. 2, табл. 5) уровень глюкозы в контрольном измерении через 60 мин после нагрузки глюкозой достигал $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p_1 < 0,001$) и спустя 240 мин возвращался к исходной величине. У старых самок (рис. 2, табл. 6) уже в контрольном измерении выявилось нарушение толерантности к глюкозе, что

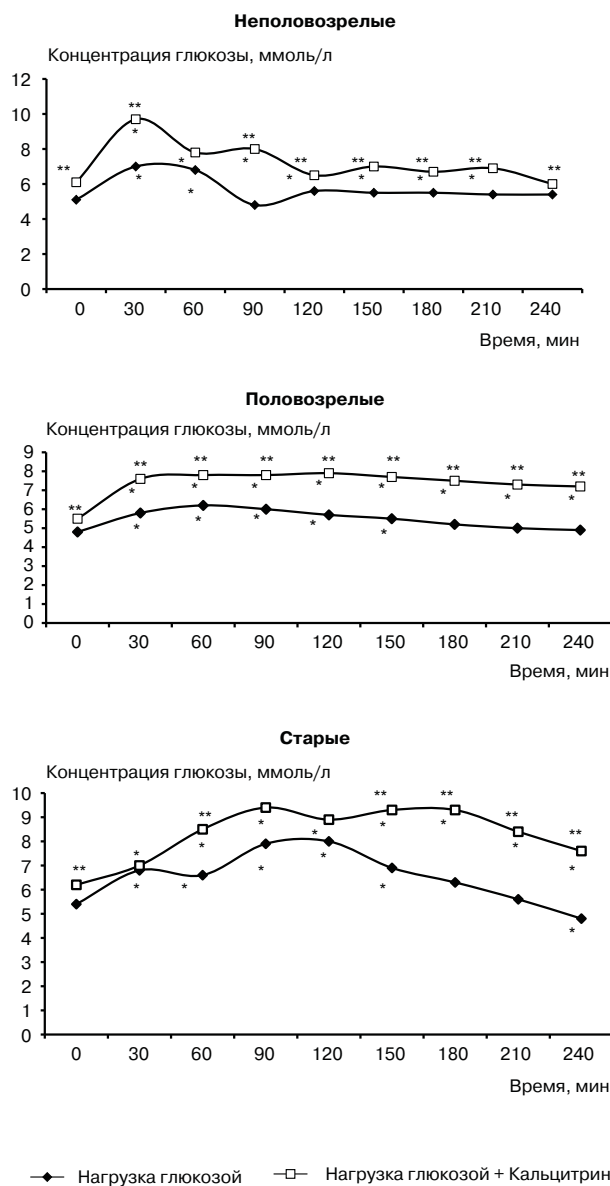


Рис. 2. Влияние Кальцитрина на динамику гипергликемии при проведении глюкозотолерантного теста у крыс-самок разного возраста

* Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем
** Достоверность различий по сравнению с данными при нагрузке глюкозой

Таблица 4

Изменение уровня глюкозы (ммоль/л, $M \pm m$) крови у неполовозрелых крыс-самцов при нагрузке глюкозой при контрольном измерении ($n=7$) и на фоне введения Кальцитрина ($n=7$)

| Условия опыта | Исходный уровень | Время после нагрузки, мин | | | | | | | | | | K_1 | K_2 | |
|-----------------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------|------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | | | | | |
| Контрольное измерение | $5,1 \pm 0,2$ | $7,0 \pm 0,4$ | $6,8 \pm 0,06$ | $4,8 \pm 0,1$ | $5,6 \pm 0,2$ | $5,5 \pm 0,2$ | $5,5 \pm 0,1$ | $5,4 \pm 0,1$ | $5,4 \pm 0,1$ | $5,4 \pm 0,1$ | $5,4 \pm 0,1$ | $5,4 \pm 0,1$ | $1,452 \pm 0,03$ | $0,932 \pm 0,05$ |
| P_1 | – | $<0,01$ | $<0,001$ | $>0,2$ | $>0,1$ | $>0,1$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | – | – |
| P_3 | $>0,5$ | $>0,5$ | $0,05 < p < 0,1$ | $<0,02$ | $<0,01$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ |
| P_4 | $>0,2$ | $<0,02$ | $0,05 < p < 0,1$ | – | $>0,5$ | – | – | $>0,2$ | – | – | $>0,2$ | $0,05 < p < 0,1$ | $0,05 < p < 0,1$ | $>0,2$ |
| Введение Кальцитрина | $6,1 \pm 0,1$ | $9,7 \pm 0,2$ | $7,8 \pm 0,6$ | $8,0 \pm 0,1$ | $6,5 \pm 0,2$ | $7,0 \pm 0,06$ | $6,9 \pm 0,2$ | $6,0 \pm 0,2$ | $6,9 \pm 0,2$ | $6,9 \pm 0,2$ | $6,9 \pm 0,2$ | $6,0 \pm 0,2$ | $1,608 \pm 0,06$ | $0,985 \pm 0,05$ |
| P_1 | – | $<0,001$ | $<0,02$ | $<0,001$ | $0,05 < p < 0,1$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $>0,5$ | $<0,01$ | $<0,05$ | $<0,01$ | $>0,5$ | – | – |
| P_2 | $<0,01$ | $<0,001$ | $>0,1$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,05$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,05$ | $<0,05$ | $>0,2$ |
| P_3 | $<0,05$ | $>0,1$ | $>0,5$ | $<0,001$ | $>0,1$ | $<0,001$ | $<0,05$ | $>0,1$ | $<0,05$ | $<0,05$ | $<0,01$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ |
| P_4 | $<0,02$ | $<0,001$ | – | – | $<0,01$ | – | $<0,01$ | $<0,02$ | – | – | – | $>0,5$ | $>0,5$ | $<0,02$ |

Таблица 5

Изменение уровня глюкозы (ммоль/л, $M \pm m$) крови у половозрелых крыс-самцов при нагрузке глюкозой при контрольном измерении и на фоне введения Кальцитрина

| Условия опыта | Исходный уровень | Время после нагрузки, мин | | | | | | | | | | K_1 | K_2 | |
|-----------------------|------------------|---------------------------|------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | | | | | |
| Контрольное измерение | $4,8 \pm 0,2$ | $5,8 \pm 0,2$ | $6,2 \pm 0,3$ | $6,0 \pm 0,1$ | $5,7 \pm 0,3$ | $5,5 \pm 0,2$ | $5,2 \pm 0,1$ | $5,0 \pm 0,1$ | $5,0 \pm 0,1$ | $5,0 \pm 0,1$ | $5,0 \pm 0,1$ | $4,9 \pm 0,4$ | $1,325 \pm 0,06$ | $1,042 \pm 0,07$ |
| n | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 13 | 14 |
| P_1 | – | $<0,01$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,02$ | $<0,05$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ | – | – |
| P_3 | $>0,2$ | $<0,001$ | $0,05 < p < 0,1$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,2$ | $>0,1$ | $0,05 < p < 0,1$ |
| Введение Кальцитрина | $5,5 \pm 0,2$ | $7,6 \pm 0,3$ | $7,8 \pm 0,4$ | $7,8 \pm 0,3$ | $7,9 \pm 0,4$ | $7,7 \pm 0,2$ | $7,5 \pm 0,1$ | $7,3 \pm 0,2$ | $7,3 \pm 0,2$ | $7,3 \pm 0,2$ | $7,2 \pm 0,4$ | $7,2 \pm 0,4$ | $1,605 \pm 0,09$ | $1,23 \pm 0,07$ |
| n | 11 | 11 | 11 | 11 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| P_1 | – | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | – | – |
| P_2 | $<0,05$ | $<0,001$ | $>0,01$ | $>0,01$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,02$ | $0,05 < p < 0,1$ |
| P_3 | $>0,1$ | $0,05 < p < 0,1$ | $>0,2$ | $0,05 < p < 0,1$ | $<0,05$ | $<0,05$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $<0,01$ | $>0,5$ | $<0,01$ |

Таблица 6

Изменение уровня глюкозы (ммоль/л, М±m) крови у старых крыс-самцов при нагрузке глюкозой при контрольном измерении (n=7) и на фоне введения Кальцитрина (n=7)

| Условия опыта | Исходный уровень | Время после нагрузки, мин | | | | | | | | K ₁ | K ₂ |
|-----------------------|------------------|---------------------------|---------|------------|------------|------------|------------|---------|----------|----------------|----------------|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | | |
| Контрольное измерение | 5,4±0,1 | 6,8±0,3 | 6,6±0,3 | 7,9±0,8 | 8,0±0,7 | 6,9±0,4 | 6,3±0,5 | 5,6±0,2 | 4,8±0,06 | 1,524±0,1 | 0,889±0,02 |
| P ₁ | — | <0,001 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | >0,1 | >0,2 | <0,001 | — | — |
| P ₃ | >0,1 | >0,2 | >0,2 | 0,05<p<0,1 | 0,05<p<0,1 | >0,1 | 0,05<p<0,1 | <0,05 | >0,2 | >0,2 | <0,02 |
| P ₄ | <0,02 | <0,02 | >0,2 | <0,01 | <0,01 | — | — | — | >0,5 | >0,5 | <0,05 |
| Введение Кальцитрина | 6,2±0,06 | 7,0±0,3 | 8,5±0,3 | 9,4±0,6 | 8,9±0,8 | 9,3±0,8 | 9,3±0,7 | 8,4±0,7 | 7,6±0,4 | 1,642±0,1 | 1,103±0,04 |
| P ₁ | — | <0,05 | <0,001 | <0,001 | <0,01 | <0,01 | <0,001 | <0,01 | <0,01 | — | — |
| P ₂ | <0,001 | >0,5 | <0,001 | >0,1 | >0,2 | <0,05 | <0,01 | <0,01 | <0,001 | >0,2 | <0,001 |
| P ₃ | <0,001 | 0,05<p<0,1 | <0,001 | >0,2 | >0,2 | 0,05<p<0,1 | <0,02 | >0,5 | <0,05 | >0,2 | <0,001 |
| P ₄ | <0,01 | >0,1 | >0,1 | >0,2 | >0,2 | — | — | — | >0,2 | >0,5 | >0,1 |

не противоречит данным других исследователей [3]. Так, к 120-й минуте после нагрузки глюкозой у самцов не только не происходила нормализация, но отмечался максимальный подъем уровня глюкозы крови, хотя в дальнейшем наблюдалось снижение концентрации, и к 240-й минуте уровень гликемии составлял $4,8 \pm 0,06$ ммоль/л.

Под влиянием Кальцитрина у крыс-самцов всех возрастных групп достоверно повышалась исходная концентрация глюкозы крови. Максимальный подъем глюкозы у неполовозрелых крыс наблюдался через 30 мин после нагрузки — $9,7 \pm 0,2$ ммоль/л ($\rho_2 < 0,001$), затем происходило постепенное снижение, и к концу исследования к 240-й минуте концентрация глюкозы возвращалась к нормальным показателям. Гипергликемический коэффициент увеличивался от $1,452 \pm 0,03$ при контрольном измерении до $1,608 \pm 0,06$ ($\rho_2 < 0,05$), гипогликемический коэффициент достоверно не изменялся. У половозрелых самцов максимальный подъем уровня глюкозы отмечался к 120-й минуте — $7,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($\rho_2 < 0,001$) и сохранялся высоким вплоть до 240-й минуты ($7,2 \pm 0,4$ ммоль/л, $\rho_2 < 0,01$). Достоверно повышались гипергликемический и гипогликемический коэффициенты. Через 60 мин после нагрузки у старых самцов отмечалось повышение уровня глюкозы по сравнению с контрольным измерением, затем уровень постепенно повышался и оставался высоким до конца всего периода исследования. К 240-й минуте намечался спад гликемии, но уровень глюкозы все еще оставался высоким ($7,6 \pm 0,4$ ммоль/л, $\rho_2 < 0,001$). Гипогликемический коэффициент увеличивался достоверно от $0,889 \pm 0,02$ при контрольном измерении до $1,103 \pm 0,04$ ($\rho_2 < 0,001$), гипергликемический коэффициент достоверно не изменялся. Таким образом, у крыс-самцов также отмечалось нарушение толерантности к глюкозе на фоне введения Кальцитрина при нагрузке глюкозой.

Следовательно, можно отметить, что введение Кальцитрина вызывало нарушение толерантности к глюкозе у крыс всех возрастных групп. Анализируя гликемические кривые у крыс-самок и самцов, можно заключить, что у неполовозрелых крыс-самцов отмечается тенденция к ухудшению толерантности к глюкозе в большей мере, чем у самок. У половозрелых и старых крыс половые различия выявлены более отчетливо. Так, хотя у половозрелых самок введение Кальцитрина вызывало больший максимальный подъем уровня глюкозы, степень и длительность гипергликемии

были выше у самцов ($7,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($\rho_3 < 0,05$) на 120-й минуте и $7,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($\rho_3 < 0,01$) на 240-й минуте при $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л в контрольном измерении). Инъекция Кальцитрина приводила к выраженному нарушению толерантности к глюкозе у старых крыс-самок и еще большему ухудшению толерантности у самцов. По сравнению с самками данной возрастной группы, у самцов под влиянием Кальцитрина отмечали более высокие уровни глюкозы на протяжении почти всех интервалов исследования, хотя гипогликемический коэффициент был достоверно выше у самок ($1,352 \pm 0,02$ по сравнению с $1,103 \pm 0,04$ у самцов, $\rho_3 < 0,001$).

Таким образом, введение Кальцитрина вызывает у крыс всех возрастных групп нарушение толерантности к глюкозе, причем самцы оказались более чувствительными к действию этого гормона, чем самки.

Выявленное в наших исследованиях нарушение толерантности к глюкозе у крыс при проведении перорального глюкозотолерантного теста на фоне введения кальцитонина является одним из клинических проявлений резистентности к инсулину и свидетельствует о диабетогенном действии кальцитонина. Возрастные различия влияния кальцитонина на толерантность к глюкозе связаны, с одной стороны, с развитием с возрастом относительной инсулиновой недостаточности, обусловленной, несмотря на высокое содержание инсулина в крови, снижением его биологической активности [3], с другой стороны, с тем, что с возрастом у крыс содержание кальцитонина в плазме крови повышается [5]. Следовательно, инсулиновая недостаточность и выраженная гиперкальцитонинемия, вызванная инъекцией кальцитонина, привели к нарушению толерантности к глюкозе в большей степени у крыс половозрелого и старого возраста. Более выраженные нарушения толерантности к глюкозе у самцов половозрелого и старого возраста по сравнению с самками, вероятно, можно объяснить тем, что у самок уровень кальцитонина выше [5] и они, по-видимому, оказались более адаптированными, а самцы — более чувствительными к гиперкальцитонинемии, вызванной введением кальцитонина. Помимо этого, половые различия нарушения толерантности к глюкозе, вероятно, совпадают с результатами сообщений, в которых описан повышенный захват глюкозы мышцами у женщин, что может явиться именно тем механизмом, который предотвращает у них развитие чрезмерной гипергликемии [7]. Следует отметить, что, несмотря на более высокий максимальный подъем

уровня глюкозы под влиянием кальцитонина у неполовозрелых крыс, к концу исследования у них происходит нормализация концентрации глюкозы. Это можно объяснить повышенной выносливостью к углеводам и повышенными энергетическими потребностями растущего организма. Данные нашего исследования указывают на то, что избыток кальцитонина может выступать в качестве «фактора риска» в отношении развития метаболического синдрома и сахарного диабета. Наряду с этим, следует иметь в виду, что усиленная секреция кальцитонина встречается при стрессовых ситуациях, в связи с чем возникает гиперкальцитонинемия [4]. В этих ситуациях эндогенный кальцитонин может оказывать такое же влияние на регуляцию обмена углеводов, как вводимые извне препараты гормона.

Выводы

Таким образом, при исследовании влияния кальцитонина на динамику гликемии при пероральной нагрузке глюкозой нами установлено нарушение толерантности к глюкозе у крыс всех возрастных групп. Помимо того, выявлены возрастные и половые различия нарушения толерантности к глюкозе на фоне введения кальцитонина. Так, самцы половозрелого и старого возраста характеризуются большей чувствительностью к гипергликемическому действию кальцитонина, чем самки. Следовательно, можно считать, что кальцитонин участвует в нейроэндокринной регуляции обмена углеводов, и выраженность его влияния имеет возрастные и половые особенности. Полученные данные расширяют представления о физиологической роли кальцитонина и дают основание считать его важным модулятором секреторных процессов организма.

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., Ноздрачев А. Д. Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у детей с ожирением I степени // Вестн. СПбГУ. 2009. Вып. 2. Сер. 3. С. 64–70.
3. Валуева Г. В., Кульчицкий О. К. Возрастные особенности функциональной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы // Бюл. exper. биол. 1976. № 7. С. 743–746.
4. Држевецкая И. А., Мишина Н. Ф., Лиманский Н. Н. и др. Секреция и функциональные резервы кальцитонина у че-

ловека // В кн.: Нейроэндокринные механизмы адаптации. Ставрополь, 1982. С. 4–12.

5. 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 Parh. Colo, sept. 5–9. Amsterdam, 1980. P. 260–270.

6. Frank H., Kirberger E. Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung der «Wahren Glucose» (und Galactose in 0,05 cm^3) // *Blut Biochem. Z.* 1950. Vol. 320. P. 359.

7. Yki-Jarvinen H. Sex and insulin sensitivity // *Metabolism.* 1984. Vol. 33. № 11. P. 1011–1015.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 213–220

S. S. Butakova, A. D. Nozdrachev

**CALCITONIN EFFECT ON THE TYPE OF ALIMENTARY HYPERGLYCEMIA
IN RATS OF DIFFERENT AGE AND SEX**

St. Petersburg State University, St. Petersburg 199034; V.O., Universitetskaya nab., 7/9;
e-mail: butalana07@list.ru

The effect of domestic preparation of pig calcitonin (calcitrin, 1 U/100 g body weight intramuscular) on the dynamics of hyperglycemia evoked glucose load *per os* (30% solution, 1 ml/100 g) in rats was studied. Initial blood glucose concentration in the males and the females of all age groups (immature — 1–2 months, adult — 5–7 months, old — 20–24 months) was normal. The impairment of glucose tolerance exposed in old males still under control. Calcitonin increased initial glucose concentration and evoked glucose tolerance impairment in rats of all age groups. A more marked impairment of glucose tolerance after calcitonin injection was in immature males than the females. Calcitonin evoked a more significant maximum rise of blood glucose in adult females but the degree and the duration of hyperglycemia were higher in the males ($7,9 \pm 0,4$ mmol/l, $p < 0,05$ on the 120-th min and $7,2 \pm 0,4$ mmol/l, $p < 0,01$ on the 240-th min in comparison with $5,5 \pm 0,2$ mmol/l under control). Calcitonin injection evoked a marked glucose tolerance impairment in old females and a more significant impairment of glucose tolerance in old males (they had a more high glucose levels during almost all intervals of the investigation).

Key words: *calcitonin, alimentary hyperglycemia, glucose tolerance impairment, aging, sex*

В. А. Белый¹, А. А. Печникова², Л. С. Кочева¹, А. А. Москалёв², А. П. Карманов¹

ЛИГНИНЫ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ И СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ: ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА*

¹ Институт химии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48; e-mail: skeyling@yandex.ru;² Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28; e-mail: Anita2112@yandex.ru

Приведены результаты исследования химической структуры лигнинов лекарственных растений родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) и серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.). Установлено, что лигнины родиолы и серпухи относятся к полифункциональным композиционно неоднородным биополимерам, состоящим из структурных единиц гваяцильного, сирингильного и *p*-кумарового типа. Рассчитано количество структурных фрагментов и связей в макромолекулах лигнинов. Определена потенциальная антиоксидантная активность лигнинов. Проведена количественная оценка геропротекторных свойств лигнина, выделенного из родиолы розовой, в экспериментах на модельном объекте *D. melanogaster*.

Ключевые слова: родиола розовая, серпуха венценосная, лигнин, химическая структура, функциональные группы, ЯМР-спектроскопия, антиоксидантная активность, геропротектор

Актуальность изучения структуры и свойств компонентов лекарственного растительного сырья объясняется все возрастающим интересом к медицинским препаратам природного происхождения, которые, в отличие от синтетических, оказывают минимальное побочное действие на организм человека, в связи с чем могут применяться не только в лечебных, но и в профилактических целях. До настоящего времени полезные свойства лекарственных растений рассматриваются, главным образом, с позиций качественного и количественного состава содержащихся в них экстрактивных низкомолекулярных веществ, при этом высокомолекулярная составляющая растительного сырья остается, как правило, вне поля зрения исследователей.

Родиола розовая, или золотой корень (*Rhodiola rosea* L.), и серпуха венценосная (*Serratula coronata* L.) относятся к официальным лекарственным растениям, сырьё которых разрешено для производства лекарственных средств в нашей стране, и входят в Государственный реестр лекарственных

средств РФ. Приём препаратов родиолы розовой и серпухи венценосной даже в профилактических целях позволяет существенно продлить активный, плодотворный период жизни, то есть повысить ее качество. Так, препараты родиолы обладают выраженным стимулирующим свойством, нормализуют обменные процессы, способствуют экономичному расходованию энергетических ресурсов и быстрому их ресинтезу, улучшают энергетический обмен в мышцах и мозге за счет окислительных процессов, сопряженных с фосфорилированием. Препараты серпухи венценосной показаны при воспалительных и инфекционных заболеваниях, при неврозах и психических заболеваниях, как противоязвенные средства, для усиления эффективности цитостатиков в терапии злокачественных опухолей, как источник фитоэкдистероидов.

Цель данной работы состояла в выделении, сравнительной структурно-химической характеристике и изучении антиоксидантных и геропротекторных свойств лигнинов травянистых лекарственных растений родиолы розовой и серпухи венценосной.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись образцы лигнина, выделенные из корневищ с корнями родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L., сем. толстяковых *Crassulaceae*) и стеблей серпухи венценосной (*Serratula coronata* L., сем. сложноцветные *Asteraceae Dumort*). Сырьё заготавливали в конце вегетации. Растения выращены в Ботаническом саду Института биологии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Республика Коми). Возраст растений составил не менее трех лет. Компонентный со-

* Исследования геропротекторных свойств лигнина на модельном объекте *D. melanogaster* выполнены в отделе радиоэкологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН.

став корней родиолы розовой, %: лигнин — 19,1, целлюлоза — 8,1, легкогидролизуемые полисахариды — 32,7, экстрактивные вещества — 28,7, зола — 1,7. Компонентный состав стеблей серпухи венценосной, %: лигнин — 15,3, целлюлоза — 42,2, легкогидролизуемые полисахариды — 23,6, экстрактивные вещества — 6,2, зола — 6,7.

Препараты малоизмененных лигнинов выделяли диоксановым методом по методике [5], обрабатывая размолотое обессмоленное растительное сырье водным диоксаном (9:1) в присутствии HCl (0,7%) при температуре кипения. Очистку препаратов проводили двукратным переосаждением из диоксана в диэтиловый эфир. Высушивали методом лиофильной сушки. Выход диоксанлигнина родиолы розовой (ДЛР) составил 30%, серпухи венценосной (ДЛС) — 22% от общего количества лигнина в растении. Определение функциональных групп проводили по стандартным методикам, принятым в химии лигнина [1]. Элементный анализ проводили на анализаторе фирмы Hewlett Packard (США). Спектры ЯМР- ^{13}C регистрировали в импульсном режиме на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 75,5 МГц. Ширина спектров — 18000 Гц, длительность импульса — 2 мкс, интервал между импульсами — 5 с. Растворитель ДМСО- d_6 , содержащий 0,02 моль/л триацетилацетоната хрома (релаксант). Концентрация лигнина в растворе — 15%. Число сканов — 20 000–40 000. Количественные расчеты по спектрам ЯМР- ^{13}C проводили в соответствии с методиками, описанными в работе [2]. Электронный парамагнитный резонанс соединений изучали на серийном радиоспектрометре SE/X-2547 (RadioPAN, Poland) в

X-частотном диапазоне с ВЧ модуляцией 100 кГц при комнатной температуре образцов, мощность СВЧ поля — 2,2 мВт. Применяли прямоугольный резонатор RX102 с модой TE102. Оценку концентрации свободных радикалов производили с помощью эталонных образцов дифенилпикрилгидразила с количеством спинов $(7,0 \pm 0,7) \cdot 10^{16}$ и $(2,7 \pm 0,3) \cdot 10^{18}$ спин/г. Погрешность определения концентрации парамагнитных центров (ПМЦ) — 15%. Оценку антиоксидантной активности (АОА) проводили методом кулонометрического титрования бромом, электрогенерируемым в гальваностатическом режиме ($0,2 M KBr / 0,1 M H_2SO_4$) на платиновом электроде при постоянной силе тока 5,0 мА. Измерения проводили на анализаторе кулонометрическом «ЭКСПЕРТ-006» (ООО «Эконикс-Эксперт», Москва). Единицы измерения АОА кКл/100 г. Концентрация водных лигнинов, переведенных в водорастворимое состояние по методике [4], составляла 2%. Радикальные механизмы антиоксидантного действия препаратов лигнина изучали на модели взаимодействия со стабильным свободным радикалом $\alpha\alpha$ -дифенил- β -пикрилгидразила (ДФПГ) по изменению оптической плотности среды при 517 нм. Регистрацию оптической плотности проводили на спектрофотометре Power Wave 200 (США). Результаты определения рассчитывали в процентах от активности тролокса.

Результаты и обсуждение

Анализ количественного функционального состава (табл. 1) показывает, что лигнин родиолы розовой характеризуется невысоким содержанием метоксильных групп — $14,2 \pm 0,5$ %, что более близко к хвойным лигнинам гваяцильного типа, чем к листовым гваяцилсирингильным лигнинам. Лигнин серпухи венценосной содержит большее количество метоксильных групп — 19,9%. Содержание карбоксильных групп практически одинаково для обоих лигнинов. Максимальное количество фенольных групп обнаружено в лигнине из родиолы (ДЛР — 4,9%). Относительно мало $OH_{\text{фен}}$ в препарате ДЛС (1,9%). Элементный состав лигнинов (см. табл. 1) свидетельствует о том, что исследуемые образцы характеризуются высоким содержанием атомов кислорода, что указывает на достаточно большое количество кислородсодержащих функциональных групп. Кроме того, следует отметить низкое содержание углерода в ДЛР и ДЛС (56,2 и 59,0%, соответственно), что при-

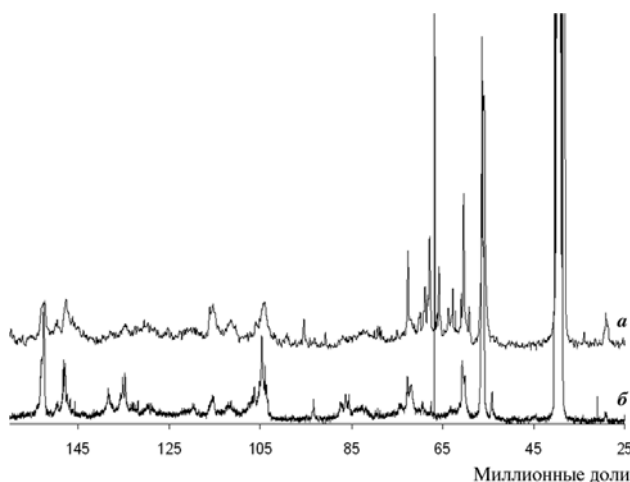


Рис. 1. ЯМР- ^{13}C -спектры лигнинов: а — диоксанлигнин родиолы розовой; б — серпухи венценосной

Функциональный и элементный состав лигнинов ДЛС и ДЛР, %

| Препарат | $OH_{\text{фен}}$ | $COOH$ | OCH_3 | C | H | O |
|----------|-------------------|---------|----------|----------|---------|----------|
| ДЛР | 4,9±0,4 | 2,2±0,1 | 14,2±0,5 | 56,2±3,0 | 4,9±0,2 | 38,4±3,2 |
| ДЛС | 1,9±0,6 | 2,3±0,3 | 19,9±0,5 | 59,0±3,0 | 6,3±0,2 | 33,0±3,2 |

ближает их по этому показателю к лигнинам лиственных пород древесины (59–60 %).

На рис. 1 представлены ЯМР- ^{13}C -спектры образцов ДЛР и ДЛС. В интервале от 5 до 45 миллионных долей (м. д.) регистрируются сигналы алифатических атомов углерода в CH , CH_2 и CH_3 -группах, не связанных с атомами кислорода. В этой области спектра наблюдается незначительное количество сигналов, следовательно, боковые алифатические цепочки фенилпропановых единиц (ФПЕ) содержат довольно много функциональных групп или же участвуют в образовании эфирных связей с другими ФПЕ. Сигналы, хотя и довольно слабые, с химическим сдвигом (ХС) 54 м. д. свидетельствуют о присутствии одних из самых характерных для лигнинных полимеров кумарановых и пино-резинольных структур (рис. 2, структуры В и С, соответственно). Атомам углерода метоксильных групп соответствует ХС=56,0 м. д., в этой области присутствует наиболее интенсивный сигнал.

Сигналы в области 100–160 м. д. обусловлены наличием ароматических структурных единиц. Эту область можно подразделить на четыре ин-

тервала: 100–117 м. д. — сигналы третичных ароматических атомов углерода, которые содержат в орто-положении С-атомы с кислородной функцией (С-2 и С-5 в неконденсированных гваяцильных единицах или С-2 и С-6 в сирингильных единицах); 117–125 м. д. — сигналы третичных ароматических атомов углерода С-2 и С-6 в *p*-кумаровых единицах и С-6 в гваяцильных единицах; 125–142 м. д. — сигналы ароматических четвертичных углеродных атомов, в основном С-1 и С-5; 142–160 м. д. — сигналы этерифицированных атомов углерода ароматического кольца.

Результаты расчета количества структурных фрагментов и связей в макромолекулах лигнинов ДЛС и ДЛР представлены в табл. 2, из которых следует, что исследуемые препараты относятся к композиционно неоднородным биополимерам, состоящим из мономерных единиц гваяцильного (G), сирингильного (S) и *p*-кумарового (H) типа. Об этом свидетельствуют результаты расчета количества основных структурных единиц с использованием интегральной интенсивности сигналов ароматических атомов $C_{\text{ар}}$ в области 100–160 м. д., а также

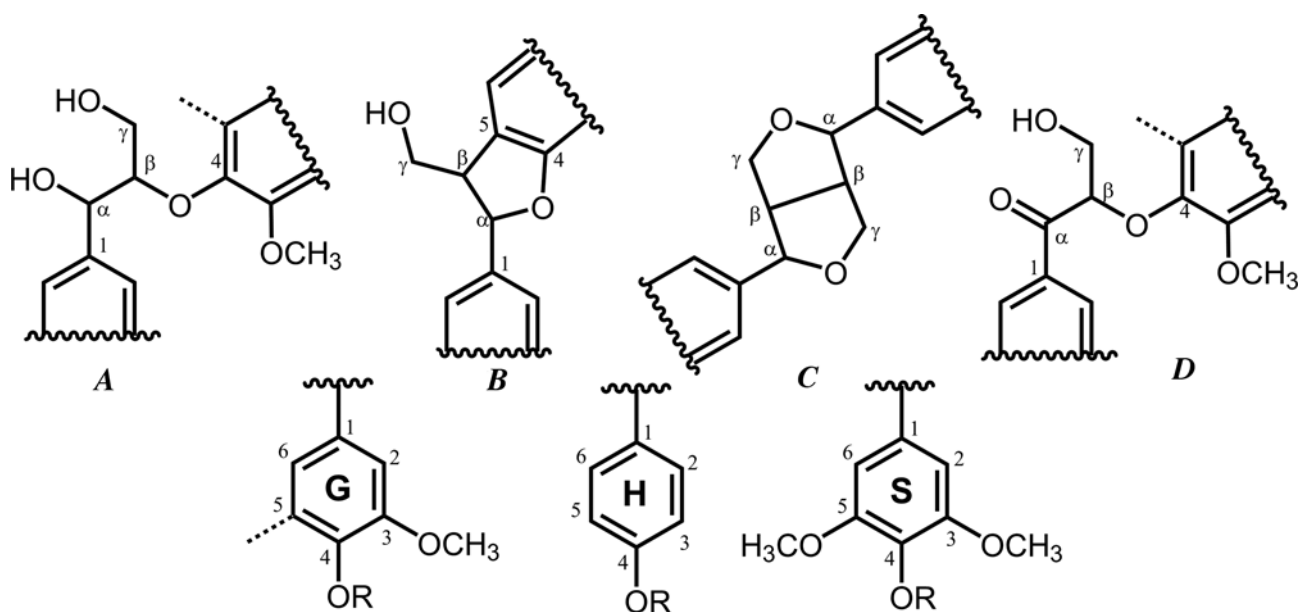


Рис. 2. Структурные фрагменты макромолекул лигнина (в H, G, S-единицах R=H; в гваяцильных (G), сирингильных (S) и *p*-кумаровых (H) единицах R=ФПЕ), объяснение в тексте

результаты количественного определения содержания OCH_3 -групп. Соотношение H , G и S -структур для лигнина ДЛС можно оценить как 0,2:1,0:1,2; для ДЛР — 0,5:1,0:0,5. Для сравнения: лигнин лиственницы *Larix sibirica* является композиционно однородным, поскольку построен исключительно из гваяцильных единиц ($H:G:S=0:1:0$). В лигнине акации *Robinia pseudoacacia* доля n -кумаровых единиц невелика ($H:G:S=0,03:1,0:0,63$). Лигнины злаковых *Gramineae*, как установлено в работе [3], относятся к композиционно неоднородным GSH-лигнинам (соотношение $H:G:S$ для пшеницы 0,71:1,0:0,85, для овса — 0,48:1,0:0,65, для ржи — 0,53:1,0:0,69, для ячменя — 0,79:1,0:0,98).

Таблица 2

Количество звеньев, фрагментов и связей на 100 ФПЕ в образцах ДЛС и ДЛР

| Фрагменты и связи | ДЛС | ДЛР | Фрагменты и связи | ДЛС | ДЛР |
|-------------------|-----|-----|----------------------------|-----|-----|
| $S + S'$ | 50 | 25 | $C_{ар}-H$ | 220 | 250 |
| $G + G'$ | 42 | 50 | $C_{ар}-OH$ | 23 | 61 |
| $H + H'$ | 8 | 25 | $C_{\alpha}-O-C_4$ | 13 | 11 |
| OCH_3 | 135 | 99 | $C_{\beta}-O-C_4$ | 61 | 38 |
| $C_{ар}-C$ | 46 | 40 | $C_{\beta-5}, C_{\beta-6}$ | 18 | 14 |

Основным типом связей, характерным как для ДЛР, так и ДЛС, является связь $\beta-O-4$ (см. рис. 2, структура А), о чем свидетельствуют сигналы атомов углерода 60 и 72–74 м. д. Количественные соотношения между числом $\beta-O-4$ связей (этерифицированные $OH_{фен.}$ -группы) и свободных фенольных групп следует

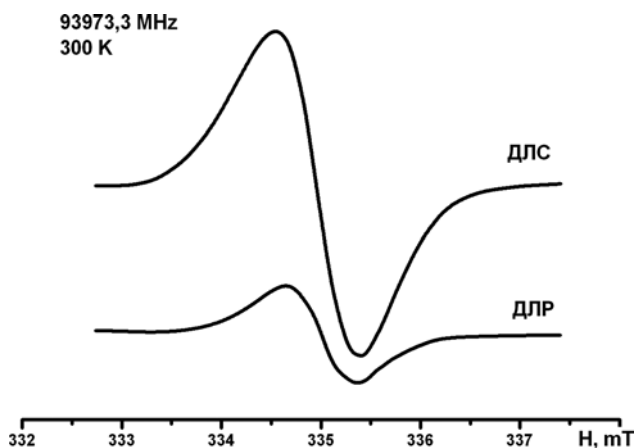


Рис. 3. ЭПР-спектры лигнинов родиолы розовой (ДЛР) и серпухи венценосной (ДЛС)

отнести к числу наиболее важных различий двух препаратов.

Уникальной особенностью лигнина как природного полимера является наличие парамагнитных свойств, обусловленных присутствием в макромолекуле стабильных свободных радикалов. Ранее проведенные исследования парамагнитных свойств лигнинов выполнены, в основном, на образцах, выделенных из древесных растений, преимущественно гваяцильного типа. Наши данные (рис. 3, табл. 3) свидетельствуют о том, что для лигнинов злаковых растений сигналы ЭПР представляют собой изотропные синглеты с g -фактором, соответствующим феноксильному радикалу ($2,0044 \pm 0,0002$).

Таблица 3

Параметры спектров ЭПР и концентрация ПМЦ в образцах лигнина

| Образец | g -фактор | ΔH , мТл | Концентрация ПМЦ, $\times 10^{18}$ спин/г |
|---------|-------------|------------------|---|
| ДЛС | 2,0043 | 0,63 | 1,00 |
| ДЛР | 2,0039 | 0,43 | 0,07 |

Наличие свободных стабильных феноксильных радикалов в лигнине связано с особенностями его биосинтеза в условиях дегидрогенационной радикальной полимеризации и, возможно, обуславливает антиоксидантную функцию лигнина, выполняемую им в растении. Стабильности феноксильного радикала могут способствовать заместители бензольного кольца, вызывающие пространственные затруднения, а также цепочки сопряжения двойных углерод-углеродных связей.

Для уточнения механизма действия лигнина как антиоксиданта необходимо учесть, что природный лигнин содержит неспаренные электроны, преимущественно локализованные на феноксильном кислороде. Эти электроны участвуют во взаимодействии макромолекулы лигнина и некоторого свободного радикала, индуцирующего или продолжающего процесс перекисного окисления липидов. Лигнин отдает электрон и, тем самым, восстанавливает свободный радикал до стабильного неактивного продукта. Однако прямая связь между количеством ПМЦ и АОА лигнина маловероятна, поскольку АОА, определяемая, например, методом кулонометрии с электрогенерированными соединениями брома (Br_3^- , Br_2 , Br^*), является суммарным показателем реакционной способности лигнина в реакциях, протекающих по разным механизмам.

Исследованные образцы лигнинов показали ярко выраженную АОА. Результаты определе-

ния АОА двумя независимыми методами — кулонометрическим титрованием и спектроскопией с ДФПГ — представлены на рис. 4. Как видно из рисунка, наиболее высокой АОА характеризуется образец лигнина из родиолы розовой, что может указывать на наличие биологически активных, в частности геропротекторных, свойств препарата.

Для проверки этого предположения были: 1) изучены параметры продолжительности жизни (средняя, медианная, минимальная и максимальная, параметры уравнения Гомпертца) у самок и самцов дрозофилы линий *Canton-S* после добавления в корм водорастворимой формы препарата ДЛР; 2) проанализировано влияние на продолжительность жизни мух-дрозофил концентрации лигнина при добавлении его в корм на разных стадиях развития — личинок, имаго и личинок+имаго (последний вариант подразумевает присутствие лигнина в среде с начала развития личинок до конца жизни имаго).

Культивирование мух проводили в термостате при температуре 25 °С и 12-часовом освещении. Родительские особи исследуемой линии были помещены в баночки (100 мл) с дрожжевой питательной средой и со средой, в которой концентрация лигнина составляла 1 и 10%. После появления имаго в течение суток производили отбор необходимого количества особей, разделяя их по полу. Мух примерно по 50 штук помещали в баночки (100 мл) с питательной средой (25 мл) без содержания лигнина (контрольная группа) и в баночки с питательной средой, концентрация лигнина в которых составляла 1 и 10% от общего объема (см.

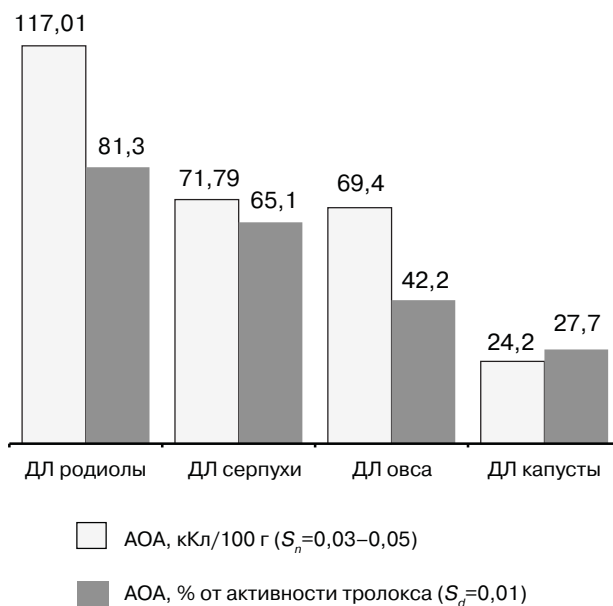


Рис. 4. АОА диоксанлигнинов (ДЛ), определенная методами кулонометрии и спектроскопическим с ДФПГ

схему эксперимента). Подсчет числа умерших мух проводили ежедневно. Выживших мух еженедельно перемещали на свежую среду. Для обработки полученных результатов использовали программу Statistica 6.1. и WinModest. Для отображения полученных в ходе эксперимента данных были выбраны медианная продолжительность жизни, которая показывает, за какой период времени погибает половина особей исследуемой группы, и время 90% гибели, являющееся стабильным показателем мак-

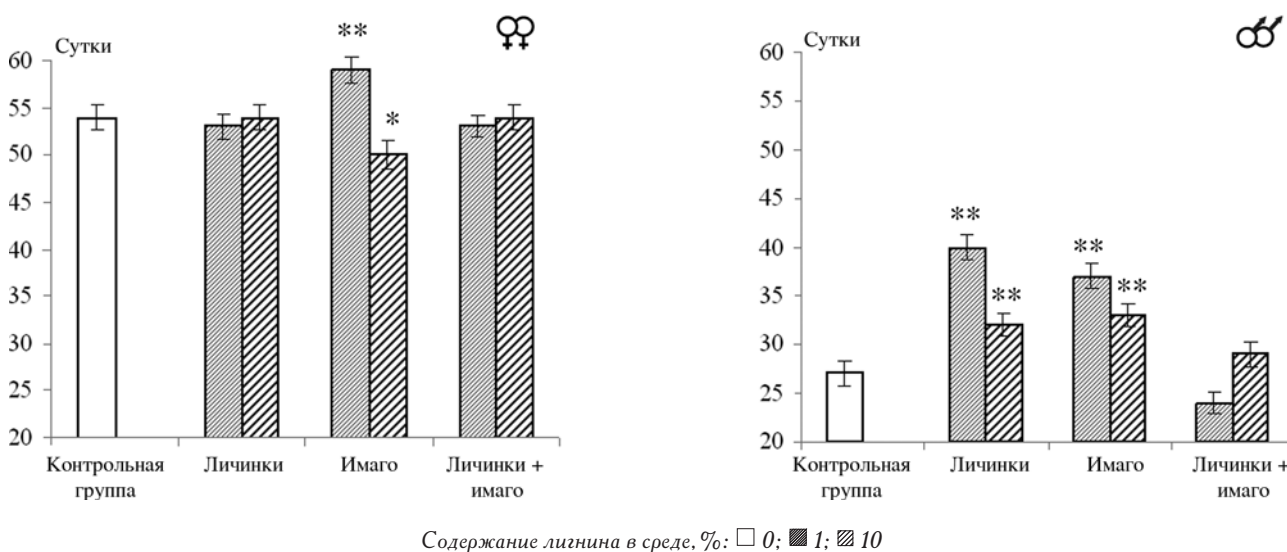


Рис. 5. Медианная продолжительность жизни самок и самцов дрозофилы.

Отличия с контрольной группой достоверны по критерию Гехана–Бреслоу–Вилкоксона: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

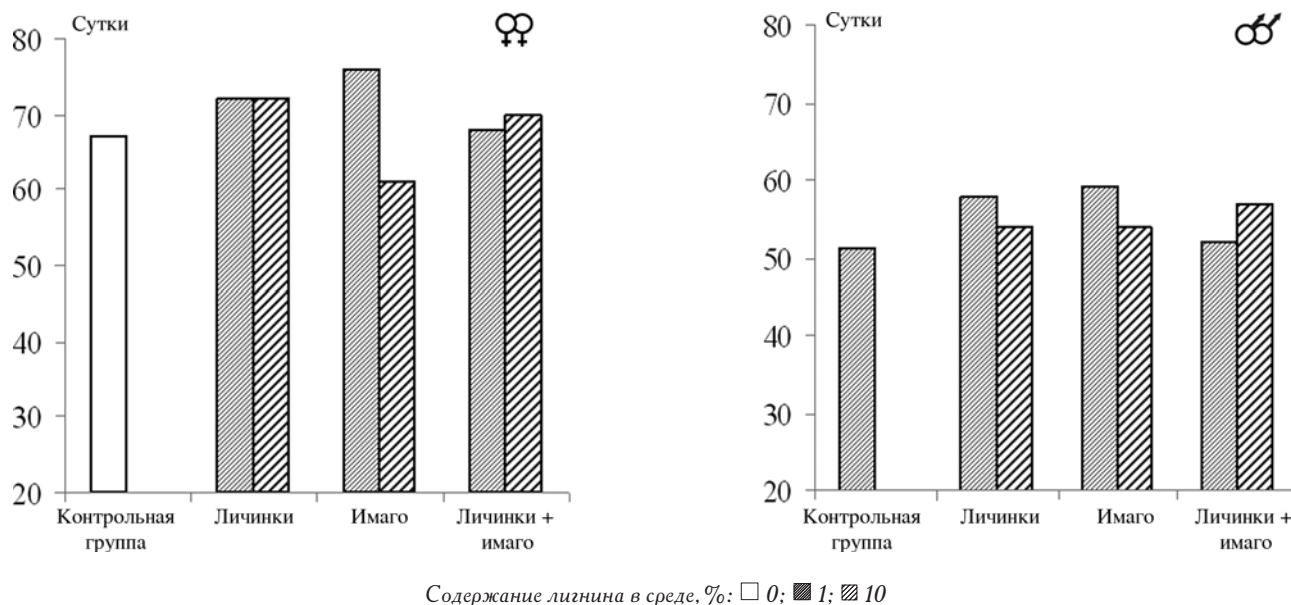


Рис. 6. Время 90 % гибели самок и самцов дрозофилы

симальной продолжительности жизни, свидетельствующей о скорости старения популяции.

В результате проведенных исследований было установлено, что использование питательной среды, содержащей лигнин, по-разному влияет на самок и самцов дрозофилы. Так, медианная продолжительность жизни (МПЖ) самцов на стадии личинок и имаго при 1% содержании лигнина в питательной среде увеличивалась на 37 и 48%, соответственно, при 10% содержании лигнина в этих вариантах МПЖ возрастала на 22 и 18%, соответственно. В варианте личинки+имаго достоверных отличий с контрольной группой не наблюдалось. МПЖ самок на стадии имаго увеличивалась на 9% при 1% содержании лигнина в питательной среде и падала на 7,5% при 10% содержании лигнина. В остальных вариантах достоверных отличий с контрольной группой не наблюдалось (рис. 5). Что касается времени 90% гибели, то здесь также наблюдалось разное влияние лигнина на самцов и самок (рис. 6).

Одним из объяснений того, что в эксперименте лигнин проявляет свое действие на самцов более выражено, чем на самок, может быть тот факт, что скорость метаболизма самцов значительно выше, чем у самок, следовательно, проявляя антиоксидантное действие, лигнин способствует повышению антиоксидантной защиты организма самцов, тем самым увеличивая их продолжительность жизни. Если лигнин проявляет свои геропротекторные свойства за счет понижения энергетической ценности питания (поступая в ЖКТ в составе пищевых

волокон, лигнин задерживает и ослабляет всасывание питательных веществ), то это вполне объясняет, почему при 10% содержании лигнина в среде наблюдается негативное его действие на самок по сравнению с 1% содержанием. В этом случае большую роль играет тот факт, что самки дрозофил обладают высокой репродуктивной способностью и большим объемом тела, следовательно, они потребляют большее количество пищи по сравнению с самцами. Видимо, понижая энергетическую ценность питания, лигнин, тем самым, уменьшает общую усваиваемость необходимых организму самок веществ, что, в свою очередь, и оказывает негативное влияние на продолжительность их жизни.

Таким образом, в ходе эксперимента было установлено, что лигнин обладает геропротекторными свойствами. Влияние лигнина, вероятно, обусловлено его антиоксидантными свойствами и способностью понижать энергетическую ценность питания, а также различиями в механизмах регуляции метаболизма у разных полов. Также было установлено, что нет строгой зависимости между концентрацией лигнина и его воздействием на живой организм на разных стадиях развития (личинки, имаго, личинки+имаго).

Выводы

Итак, проведено исследование химической структуры лигнинов, выделенных из лекарственных растений *Rhodiola rosea* L. и *Serratula coronata* L. Установлено, что лигнины родиолы розовой и серпухи венценосной относятся к полифункциона-

нальным биополимерам, содержащим метоксильные, карбоксильные и фенольные гидроксильные группы. Отмечена поливариантность типов связей между структурными единицами лигнинов, причем $\beta-O-4$ является наиболее распространенным типом связи. Макромолекулы исследуемых лигнинов состоят из структурных единиц гваяцильного, синрингильного и *n*-кумарового типа. Показано, что лигнины обладают высокой антиоксидантной активностью и геропротекторными свойствами, обуславливающими увеличение продолжительности жизни самцов *D. melanogaster*.

Литература

1. Закис Г. Ф. Функциональный анализ лигнинов и их производных. Рига: Зинатне, 1987.
2. Калабин Г. А., Каницкая Л. В., Кушнарев Д. Ф. Количественная спектроскопия ЯМР природного органического сырья и продуктов их переработки. Л.–М.: Химия, 2000.
3. Кочева Л. С. Структурная организация и свойства лигнина и целлюлозы травянистых растений семейства злаковых: Дис. докт. хим. наук. Сыктывкар, 2008.
4. Патент № 2277099. РФ, МПК С07G 1/00. Карманов А. П., Кочева Л. С., Борисенков М. Ф., Загирова С. В. Способ получения водорастворимого лигнина. № 2005103892/04(005139). Заявл. 14.02.2005. Оpubл. 27.05.2006. Бюл. № 15.
5. Pepper J. M., Baylis P. E., Adler E. The isolation and properties of lignin obtained by the acidolysis of spruce and aspen woods in dioxane-water // Canad. J. Chem. 1959. Vol. 37. № 8. P. 1241–1245.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 221–227

V. A. Belyi¹, A. A. Pechnikova², L. S. Kocheva¹, A. A. Moskalev², A. P. Karmanov¹

LIGNINS OF RHODIOLA ROSEROOT AND SAW-WORT: SIGNALARITIES OF CHEMICAL STRUCTURE AND ANTIOXIDANT PROPERTIES

¹Institute of Chemistry of Komi Science Centre, Ural Division of RAS, 48 Pervomaiskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: kocheva-ls@chemi.komisc.ru; ²Institute of Biology of Komi Science Center, Ural Division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: Anita2112@yandex.ru

Data on comparative investigations of chemical structure of lignins from medical grassy plants *Rhodiola rosea* and *Serratula coronata* lignins were obtained. The NMR and ESR spectroscopy, and functional and element analysis were used. The high antioxidant activity of lignins was shown. Experimental evidence of anti-aging activity of *Rhodiola rosea* lignin on model objects *Drosophila melanogaster* were presented.

Key words: *Rhodiola rosea*, *Serratula coronata*, lignin, chemical structure, functional groups, NMR spectroscopy, antioxidant activity, geroprotector

Н. И. Чалисова², С. А. Уртъева¹, Т. А. Уртъева¹, А. А. Бунина¹, А. Н. Жекалов³,
А. В. Смирнов¹, Е. А. Концевая¹

ПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИТОСТАТИКА В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibgu@medport.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199032 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni_chalisoa@mail.ru; ³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 37

В органотипической культуре исследовали влияние ингибитора синтеза ДНК циклофосфана и аминокислот с заряженным радикалом (отрицательным у аспарагина, глутаминовой кислоты, положительным у лизина, аргинина) на развитие процессов пролиферации и апоптоза в эксплантатах лимфоидной ткани селезенки от молодых (3-месячных) и старых (24-месячных) крыс. Все аминокислоты в концентрации 10^{-12} М оказывали стимулирующее влияние на зону роста эксплантатов от молодых крыс и две аминокислоты (аргинин, глутаминовая кислота) — на эксплантаты от старых крыс. При введении в культуральную среду циклофосфана в концентрации 1 мг/мл происходило угнетение клеточной пролиферации. При сочетанном введении циклофосфана совместно с аминокислотой, оказывающей стимулирующее действие, наблюдалась отмена ингибирующего влияния цитостатического вещества. Таким образом, аминокислоты с заряженным боковым радикалом могут оказывать при действии цитостатика протекторное влияние на клеточную пролиферацию в тканях как молодых, так и старых животных.

Ключевые слова: органотипическая культура ткани, цитостатик, аминокислоты, старение

Исследование регуляторных механизмов многоклеточных систем дает возможность изучить генез развития организмов, механизмы дифференциации клеток, принципы регуляции специализированных тканей, а также способы их защиты от действия повреждающих агентов. Поэтому актуальной является проблема поиска веществ, способных оказывать протекторное действие при нарушениях синтеза и репарации ДНК. Как известно, в тканях существует разнонаправленная регуляция репаративных процессов — в сторону стимуляции клеточной пролиферации или ее торможения за счет апоптоза [8, 11, 17, 20, 23]. Экспрессия генов при этих процессах регулируется разными цитокинами, включающими полипептидные факторы роста, а также разными пептидами [7, 10]. Однако в настоящее время накапливаются данные, подтверждающие концепцию о том, что в организме имеются отно-

сительно независимые регуляторные системы — пептидная и аминокислотная [12, 14, 18, 19, 22]. Так, при исследовании показателей специфической и неспецифической резистентности выявлено, что лизин, аргинин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, триптофан обладают разными иммуно- и фагоцитозстимулирующими и детоксицирующими свойствами [2]. В наших недавних работах [11, 12] показано, что в органотипической культуре ткани селезенки молодых крыс четыре гидрофильные аминокислоты с заряженными боковыми радикалами — лизин, аргинин, аспарагин и глутаминовая кислота — оказывают стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию, в то время как остальные из 20 кодируемых аминокислот либо угнетают зону роста эксплантатов, либо не вызывают никакой реакции. В эксплантатах от старых крыс уменьшается количество стимулирующих пролиферацию аминокислот, активными остаются только аргинин и глутаминовая кислота. Возникает вопрос, могут ли данные аминокислоты оказывать это же действие в присутствии такого цитостатического агента, как циклофосфан. Известно, что этот ингибитор синтеза ДНК относится к веществам с выраженным иммунодепрессантным действием в отношении практически всех клонов иммунокомпетентных клеток, как пролиферирующих, так и «покоящихся» [1, 4].

Наиболее адекватным и удобным методом быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей и анализ зоны роста эксплантатов. Это связано с тем, что изменение количества клеток может служить критерием первичной интегральной оценки биологической активности веществ, а само изменение количества клеток быть

результатом стимуляции или ингибирования клеточной пролиферации [5, 12, 16, 21].

Целью данной работы было исследование развития органотипической культуры лимфоидной ткани селезенки крыс разного возраста при соеванном введении циклофосфана совместно с каждой из аминокислот с заряженным боковым радикалом.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей проводили по описанной ранее методике [8, 12]. В экспериментах использовано 800 эксплантатов селезенки 3-месячных и 24-месячных самцов крыс линии *Wistar*. Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты селезенки разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6 %), инсулин (0,5 ед/мл), гентамицин (100 ед/мл). Использованы L-аминокислоты (фирма «Sigma» США) — лизин (*Lys*), аргинин (*Arg*), аспарагин (*Asn*) и глутаминовая (*Glu*) кислота. Эффективной концентрацией для аминокислот была концентрация 10⁻¹² М, для циклофосфана — 1 мг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией препаратов, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды без добавления препаратов; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С в условиях постоянного поступления 5 % CO₂ и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади, который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Контрольные значения индекса площади эксплантатов составляли от 1,5±0,1 до 1,8±0,1 условных единиц для разных тканей. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–23

контрольных. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения индекса площади выражали в процентах, контрольное значение индекса площади принимали за 100 %.

Результаты и обсуждение

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих лимфоцитов, лимфоцитов, фибробластов, составляющих зону роста от края эксплантата. Через 3 сут, если в эксперименте имелась стимуляция развития зоны роста в результате клеточной пролиферации, индекс площади экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов. В случаях угнетения зоны роста индекс площади эксплантатов снижался по сравнению с контрольными значениями.

Для изучения действия циклофосфана на эксплантаты селезенки в органотипической культуре в питательную среду вводили циклофосфан в концентрациях 0,1–10 мг/мл. Обнаружено, что уже с концентрации 0,1 мг/мл начиналось частичное ингибирование зоны роста, что приводило к статистически достоверному уменьшению индекса площади на 18±3 % ($n=20$, $p<0,05$) по сравнению с контрольными значениями ($n=22$). При дальнейших увеличениях концентраций рост эксплантатов затормаживался еще больше. При концентрации циклофосфана 0,5 мг/мл индекс площади эксплантатов уменьшался уже на 25±5 % ($n=21$, $p<0,05$) по сравнению с индексом площади в контрольной группе ($n=23$). При введении циклофосфана в культуральную среду в концентрации 1 мг/мл всегда возникало статистически достоверное угнетение развития эксплантатов селезенки крыс, выражавшееся в снижении индекса площади на 23–30 % по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов.

При изолированном введении какой-либо из аминокислот (лизина, аргинина, аспарагина, глутаминовой кислоты в культуре ткани селезенки от 3-месячных крыс и аргинина, глутаминовой кислоты в культуре от 24-месячных крыс) в концентрации 10⁻¹² М наблюдалось, как и в предыдущих исследованиях [12–14], увеличение индекса площади эксплантатов на 21–38 % по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов.

Как показано в *таблице*, в первой серии опытов при введении циклофосфана в концентрации 1 мг/мл в культуральную среду развивалось статистически достоверное угнетение развития эксплантатов селезенки крыс на $23 \pm 5\%$ ($n=21$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями индекса площади ($n=23$). Однако при сочетанном действии ингибирующего агента с аминокислотой лизином в эффективной концентрации 10^{-12} М происходило устранение угнетающего эффекта в эксплантатах от молодых крыс. Отсутствие ингибирующего влияния циклофосфана выражалось в том, что происходило лишь статистически недостоверное уменьшение зоны роста эксплантатов селезенки на $10 \pm 7\%$ ($n=24$, $p > 0,05$), что сравнимо с контрольными значениями индекса площади ($n=22$). В эксплантатах от 24-месячных крыс наблюдалось угнетающее действие циклофосфана, индекс площади уменьшался на $21 \pm 7\%$ ($n=23$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями индекса площади ($n=22$).

Влияние циклофосфана (ЦФ), аминокислот и их сочетаний с ЦФ на индекс площади (%) в эксплантатах селезенки крыс разного возраста

| Вещество | 3-месячные крысы | 24-месячные крысы |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| ЦФ | $-25 \pm 3^*$ | $-23 \pm 5^*$ |
| Аспарагин | $28 \pm 5^*$ | 5 ± 1 |
| Лизин | $29 \pm 7^*$ | 8 ± 3 |
| Аргинин | $27 \pm 3^*$ | $21 \pm 3^*$ |
| Глутаминовая кислота | $38 \pm 7^*$ | $27 \pm 5^*$ |
| Аспарагин + ЦФ | -11 ± 9 | $-18 \pm 3^*$ |
| Лизин + ЦФ | -10 ± 7 | $-21 \pm 7^*$ |
| Аргинин + ЦФ | -9 ± 5 | -5 ± 3 |
| Глутаминовая кислота + ЦФ | 8 ± 1 | 7 ± 5 |

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (0%)

Во второй серии опытов при изолированном введении циклофосфана в культуральную среду в концентрации 1 мг/мл происходило статистически достоверное угнетение зоны роста эксплантатов селезенки крыс на $24 \pm 7\%$ ($n=25$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями индекса площади ($n=23$). При совместном введении в культуральную среду ингибирующего агента циклофосфана в концентрации 1 мг/мл с аминокислотой аспарагином в эффективной концентрации наблюдалось устранение угнетающего эффекта в эксплантатах от 3-месячных крыс, которое выра-

жалось в том, что происходило статистически недостоверное угнетение зоны роста эксплантатов селезенки на $11 \pm 9\%$ ($n=24$, $p > 0,05$) по сравнению с контрольными значениями ($n=22$). В эксплантатах от 24-месячных крыс циклофосфан оказывал угнетающее действие.

В третьей серии опытов циклофосфан в концентрации 1 мг/мл вызывал статистически достоверное угнетение развития эксплантатов селезенки крыс на $25 \pm 5\%$ ($n=20$, $p < 0,05$) ниже контрольного значения ($n=21$). При сочетанном действии в культуре ткани селезенки циклофосфана в концентрации 1 мг/мл с аминокислотой аргинином в эффективной концентрации происходило устранение угнетающего эффекта цитостатика в эксплантатах как от молодых, так и от старых крыс. Наблюдалось лишь статистически недостоверное уменьшение зоны роста эксплантатов селезенки от молодых животных на $9 \pm 5\%$ ($n=25$, $p > 0,05$) и от старых животных на $5 \pm 3\%$ ($n=21$, $p > 0,05$), что сопоставимо с контрольными значениями индекса площади ($n=20$ и 23 , соответственно).

В четвертой серии опытов введение циклофосфана в культуральную среду в концентрации 1 мг/мл вызывало статистически достоверное уменьшение индекса площади эксплантатов на $26 \pm 3\%$ ($n=21$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями индекса площади ($n=23$). Сочетанное действие эффективной концентрации ингибирующего агента циклофосфана с глутаминовой кислотой в концентрации 10^{-12} М в эксплантатах как от молодых, так и от старых крыс приводило уже не только к полному устранению ингибирующего влияния цитостатика, но и к статистически недостоверному увеличению зоны роста эксплантатов селезенки на $8 \pm 1\%$ ($n=23$, $p > 0,05$) и $7 \pm 5\%$ ($n=25$, $p > 0,05$) по сравнению с контрольными значениями ($n=20$ и 23 , соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при изолированном действии циклофосфана в лимфоидной ткани эксплантатов селезенки крыс происходит угнетение клеточной пролиферации. Молекулярный механизм токсического действия циклофосфана связан с его алкилирующими свойствами и, вследствие этого, с его способностью вступать в связь с анионами фосфорных и карбоновых кислот, фенолов, а также с аминогруппами. Эти химические радикалы широко представлены в нуклеиновых кислотах, ферментах и структурных белках. В этой связи, их цитостатический эффект начинается уже в фазе G1 клетки и содействует

торможению в фазе S. Для их действия необходимо наличие в молекуле препарата двух алкилирующих групп, которые образуют в молекуле ДНК поперечные связи и, таким образом, блокируют репликацию ДНК и затем прекращают митозы в клетках, с чем связано также цитостатическое действие циклофосфана [4, 9].

Экспериментальные данные показывают, что аминокислоты с заряженным боковым радикалом — кислым у аспарагина, глутаминовой кислоты и основным у лизина, аргинина — способны устранять ингибирующий эффект циклофосфана в органотипической культуре лимфоидной ткани селезенки молодых и старых крыс. Имеются данные, что эти четыре аминокислоты с низкой гидрофобностью и заряженными боковыми цепями можно рассматривать как простейшие регуляторы и стимуляторы физиологических функций [6, 13, 15]. Как известно, из всех физико-химических свойств аминокислот именно гидрофобность их боковых групп очень важна для их межмолекулярных взаимодействий. Механизмы действия данных аминокислот на клетки могут иметь универсальные черты, что согласуется с предположением об участии электростатических и гидрофобных взаимодействий в этих процессах. Именно эти четыре аминокислоты оказались способными устранять ингибирующее влияние циклофосфана в культуре лимфоидной ткани молодых крыс и, несмотря на снижение количества активно действующих аминокислот в культуре селезенки от старых крыс, две аминокислоты — аргинин и глутаминовая кислота — устраняли угнетающее действие цитостатика на ткани старых крыс, причем наиболее выраженное протекторное действие наблюдалось у глутаминовой кислоты.

Как отмечалось нами ранее [11, 12], тот факт, что эффективной для аминокислот была концентрация 10^{-12} М, может быть связан с эффектом действия ультрамалых доз. С конца 70-х гг. XX в. начали накапливаться данные о том, что в разных биологических моделях ультрамалые концентрации веществ (10^{-18} ... 10^{-11} М) проявляют биологическую активность. Эти эффекты были парадоксальными, так как их наблюдали при концентрациях на 4–6 порядков ниже минимальных констант диссоциации лигандрецепторных комплексов, лежащих в диапазоне 10^{-11} ... 10^{-10} М [3]. Причем, одной из самых характерных черт ультрамалых доз веществ является их частое действие на фоне большого количества того же вещества, присутствующего эндогенно, например ростовых факторов, гормонов, пептидов, аминокислот [3, 11]. Действие ультра-

малых доз, возможно, связано с адаптационными явлениями в клетках разных тканей, то есть клетка может реагировать не на величину присутствующей в организме концентрации аминокислот, а именно на небольшие сдвиги этой концентрации. Эти малые концентрационные сдвиги, видимо, и обеспечивают действие аминокислот с заряженными радикалами как стимулирующее клеточную пролиферацию при изолированном их применении, так и протекторное их влияние при сочетанном применении с цитостатическим агентом циклофосфаном в культуре лимфоидной ткани.

Выводы

Таким образом, полученные в экспериментах данные создают базу терапевтического использования исследованных аминокислот для снятия побочных иммунодепрессантных эффектов при применении цитостатиков. Практическая значимость работы состоит в том, что выявленная отмена действия цитостатика под влиянием аминокислот с заряженным боковым радикалом в органотипической культуре селезенки молодых и старых крыс может стать основой для использования их в клинической практике для лечения пациентов, получающих цитостатическую терапию, в том числе при заболеваниях, ассоциированных с возрастом.

Литература

1. Баркан Р. С., Яковлева Т. К. Мутагенное влияние циклофосфана на костный мозг крыс при облучении // Генетика. 1979. Т. 15. № 5. С. 62–67.
2. Белокрылов Г. А., Деревнина О. Н., Попова О. Я. Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных и аминокислотных препаратов // Бюл. exper. биол. 1995. Т. 118. № 2. С. 509–512.
3. Готовский Ю. В., Перов Ю. Ф. Особенности биологического действия физических факторов малых и сверхмалых интенсивностей и доз. М.: Наука, 2000.
4. Запускалова О. В., Богдашин И. В., Новицкий В. В., Гольдберг Е. Д. Функциональная активность клеток селезенки при применении противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия // Фармакол. и токсикол. 1989. Т. 52. С. 67–70.
5. Калюнов В. Н. Биология фактора роста нервной ткани. Минск: Наука и техника, 1986.
6. Кричевская А. И., Лукаш С. А., Шугалин В. И. Аминокислоты. Ростов н/Д, 1983.
7. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи соврем. биол. 1983. Т. 96. № 6. С. 339–352.
8. Новиков В. С., Булавина Д. В., Цыган В. Н. Молекулярные механизмы инициации клеточной гибели // В кн.: Программированная клеточная гибель. СПб.: Наука, 1998. С. 30–35.
9. Середенин С. Б., Дурнев А. Д., Нестерова В. Е. Влияние верапамила на кластогенный эффект циклофосфана в сома-

тических клетках мышей BALB/c и C57Bl/6 // Экспер. клин. фармакол. 1999. Т. 62. № 2. С. 51–54.

10. Хавинсон В. Х., Шатаева Л. К., Чернова А. А. Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов // Бюл. экпер. биол. 2003. Т. 36. № 9. С. 328–330.

11. Чалисова Н. И., Комашня А. В. Модулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидной ткани // Биооргани. химия. 2006. Т. 32. № 3. С. 293–299.

12. Чалисова Н. И., Пеннийнен В. А., Хаазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в культуре нервной и лимфоидной ткани // Рос. физиол. журн. 2002. Т. 88. № 5. С. 627–633.

13. Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х., Ряднова И. Ю. Пептидная саморегуляция живых систем. СПб.: Наука, 2003.

14. Branton R. L., Clarke D. J. Apoptosis in primary cultures of E14 rat ventral mesencephala: time course of dopaminergic cell death and implications for neural transplantation // Exp. Neurol. 1999. Vol. 160. № 1. P. 88–98.

15. Chen R. W., Qin Z. H., Ren M., Li M. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection // J. Neurochem. 2003. Vol. 84. № 3. P. 566–575.

16. Cid C., Alvarez-Cermeno J. C., Regidor I. Low concentrations of glutamate induce apoptosis in cultured neurons: impli-

cations for amyotrophic lateral sclerosis // J. Neurol. Sci. 2003. Vol. 206. № 1. P. 91–95.

17. Fratelli M., Gagliardini V., Galli G. Autocrine interleukin-1 beta regulates both proliferation and apoptosis in EL4-6.1 thymoma cells // Blood. 1995. Vol. 85. № 12. P. 3532–3537.

18. Fu Y. M., Yu Z. X., Li Y. Q. Specific amino acid dependency regulates invasiveness and viability of androgen-independent prostate cancer cells // Nutr. Cancer. 2003. Vol. 45. № 1. P. 60–73.

19. Jefferson L. S., Kimball S. R. Amino acid regulation of gene expression // J. Nutr. 2001. Vol. 131. № 9. P. 2460–2466.

20. Kim K. Y., Moon J. I., Lee E. J. et al. The effect of L-arginine, a nitric oxide synthase substrate, on retinal cell proliferation in the postnatal rat // Dev Neurosci. 2002. Vol. 24. № 4. P. 313–321.

21. Levi-Montalcini R., Angeletti P. Nerve growth factor // Physiol. Rev. 1982. Vol. 48. P. 534–569.

22. Llansola M., Bosca L., Felipo V., Hortelano S. Ammonia prevents glutamate-induced but not low K(+)-induced apoptosis in cerebellar neurons in culture // Neuroscience. 2003. Vol. 117. № 4. P. 899–907.

23. Manabe Y., Wang J. M., Shiote M. et al. Glutamate enhances caspase-3 immunoreactivity in cultured spinal cord neurons of newborn rats // Neurol. Res. 2003. Vol. 25. № 3. P. 312–316.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 221–232

N. I. Chalisova², S. A. Urteva¹, T. A. Urteva¹, A. A. Bunina¹, A. N. Zhekalov³, A. V. Smirnov¹,
E. A. Kontsevaya¹

THE PROTECTIVE EFFECT OF THE AMINO ACIDS BY THE CYTOSTATIC ACTION ON THE RAT LYMPHOID TISSUE CULTURE

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibgu@medport.ru; ² I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034; e-mail: ni_chalisova@mail.ru; ³ Medical Military Academy, 194175 St. Petersburg, ul. Lebedeva 37

The effect of the cyclophosphane and amino acids with side charge radicales (basic — lysine, arginine, acid — asparagine and glutamic acid) on the cell proliferation and apoptosis development in lymphoide tissue explants in young rats (at age 3 months old) and old rats (at age 24 months old) was investigated in organotypic tissue culture. All amino acids in concentration of 10⁻¹² M stimulated proliferation in explants' growth zone of young rats and two amino acids (arginine, glutamic acid) — of old rats. Cyclophosphane in concentration of 1 mg/ml inhibited the explant cell proliferation. A delay of the cyclophosphane inhibitory effect was observed under the combined administration into the culture of cyclophosphane with each of the amino acids having a stimulated effect. Thus, the amino acids can possess a protective effect by action of DNA synthesis inhibitors both in young and old rats.

Key words: organotypic tissue culture, cytostatic, amino acids, aging

Н. А. Муралёва^{1,2}, М. А. Садовой², Н. Г. Колосова¹ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО СТАРЕЮЩИХ КРЫС OXYS*¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10; ² НИИ травматологии и ортопедии Росздрава, 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Остеопороз у крыс OXYS — одно из проявлений их преждевременного старения. Ранее мы позиционировали его как сенильный, однако в настоящем исследовании у крыс OXYS уже в ранний постнатальный период выявлены характерные для остеопороза изменения метаболизма, которые могут лежать в основе формирования у них сниженного пика костной массы. Работа выполнена на 180 крысах OXYS и Wistar (контрольная группа) в возрасте от 10 дней до 24 мес. Межлинейных различий в минеральной плотности костной ткани в возрасте 10 дней и 3 мес не выявлено. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) — маркера остеобластов — в 10 дней была максимальной у крыс обеих линий, но у крыс OXYS в 1,4 раза выше, чем у Wistar. С возрастом активность ЩФ снижалась, и с 3 мес была у крыс OXYS вдвое ниже, чем у крыс Wistar. Пик костной массы формируется у крыс Wistar к возрасту 12, у OXYS — к 6 мес, не достигая уровня крыс Wistar. Аналогично менялось содержание кальция (Ca) в крови и костной ткани: у крыс OXYS с 6 мес было снижено на фоне его усиленного выведения с мочой. Содержание фосфора (P) в костях не различалось, а стронция (Sr) было ниже у крыс OXYS в возрасте 6 и 12 мес. Такие изменения не повлияли на механическую прочность: абсолютная прочность трубчатых костей крыс OXYS в 12 мес была меньше, чем у Wistar, но за счет снижения в 1,7 раза площади поперечного сечения, нормирование на единицу которой нивелировало различия. Полученные результаты свидетельствуют о присутствии у крыс OXYS признаков генетически детерминированной гипоплазии костной ткани, с которой может быть связано развитие у них идиопатического остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, маркеры остеопороза, минеральная плотность костной ткани, крысы OXYS

Увеличение числа людей, страдающих ассоциированными со старением заболеваниями, — расплата населения развитых стран за увеличение продолжительности жизни. К числу заболеваний, вероятность развития которых растет с возрастом, относится и остеопороз — многофакторное заболевание скелета, приводящее к снижению прочности костной ткани и повышению вероятности перело-

мов. Результаты эпидемиологических исследований показали, что в России остеопороз выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины в возрасте 50 лет и старше [4]. Некоторые авторы рассматривают его как естественное проявление старения [21], однако критический возраст развития клинических проявлений остеопороза существенно различается. Это связано как с генетически обусловленными различиями в темпах старения, так и различиями в качестве жизни пациентов. Изменения окружающей среды и образа жизни способствуют омоложению остеопороза, основой которого становятся нарушения формирования скелета в период роста: это и неполноценное питание, и гиподинамия, и изменения экологической обстановки. Формирование адекватного пика костной массы, по заключению ВОЗ, — один из основных путей предотвращения остеопороза в последующие годы [7, 23].

Характерные для старения структурно-функциональные изменения костной ткани, аналогичные тем, что происходят на ранних стадиях остеопороза, лежат в основе его патогенеза, но не всегда приводят к развитию заболевания. Механизмы, запускающие переход обычных возрастных изменений в патологический процесс, до настоящего времени не известны. В значительной степени это обусловлено невозможностью проведения исследований на ранних стадиях заболеваний, которые протекают у людей бессимптомно. Создание биологических моделей заболеваний человека — один из подходов к выяснению их этиологии и патогенеза, разработке новых способов терапии. Наши исследования показали, что моделью остеопороза может служить созданная в Институте цитологии и генетики Сибирского отделения РАН линия крыс

* Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 08-04-00722.

ОХУС. Остеопороз развивается у этих животных как одно из проявлений преждевременного старения и позиционировался нами ранее как аналог сенильного. Исследуя состояние альвеолярной кости крыс ОХУС разного возраста [2], мы выявили у них косвенные признаки ранней минерализации. Она достигала своего пика к возрасту 6 мес, а у контрольных крыс *Wistar* — к 12 мес, когда у крыс ОХУС уже регистрировались признаки нарушения минерализации костной ткани. Их характерным проявлением явились рост доли железа, фосфора, снижение кальций-фосфорного потенциала и, прежде всего, увеличение доли золы, свидетельствующее о пониженном содержании органического компонента в кости. Такие результаты могут рассматриваться как признаки более раннего завершения формирования скелета и ускоренного его старения у крыс ОХУС. Но при этом в возрасте 6 мес содержание Са в альвеолярной кости крыс ОХУС было на 34 % выше, чем у крыс *Wistar* [2].

В дальнейшем было проведено сравнение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) крыс ОХУС и *Wistar* разного возраста стандартным для этой цели методом рентгеновской денситометрии [5]. В возрасте 2 мес межлинейных различий выявлено не было, но в возрасте 6 и 12 мес у крыс ОХУС МПКТ разных отделов скелета была снижена на 40–50 %. Такие изменения существенно превышают те, что приводят авторы, работающие с традиционной моделью остеопороза, провоцируя его развитие овариэктомией [11]. МПКТ у крыс ОХУС уменьшалась в большей степени, чем при остеопорозе, вызванном иммобилизацией животных [24]. Возможно, что такая ситуация была обусловлена особенностями использованного прибора, который не позволил учесть различия в объеме костной ткани, что и привело к некоторому завышению различий в МПКТ контрольных и опытных животных. В то же время, в пользу того, что у крыс ОХУС уже к 6 мес развивается остеопороз, свидетельствовали результаты морфологических исследований костной ткани [5].

По данным К. И. Ершова и соавт. [1], у крыс ОХУС уже в 2 мес МПКТ на 20 % ниже, чем у контрольных крыс *Wistar*, и с возрастом различия нарастают. Однако в работе анализировали только МПКТ плечевой кости животных в возрасте от 2 до 8 мес и установили, что развитие остеопороза у крыс ОХУС тесно связано с изменениями меж-

клеточного матрикса костной ткани — содержания и состава протеогликанов, которые могут внести существенный вклад в нарушение процессов минерализации. Если уже в 2 мес крысы ОХУС отличаются от крыс *Wistar* по характеру обмена протеогликанов, а по данным [1] — и по МПКТ, возникает закономерный вопрос: не являются ли характерные для них особенности костной ткани врожденными? И если это так, правомерно ли считать крыс ОХУС моделью сенильного остеопороза? Как нам представляется, для ответа на поставленные вопросы необходимо сопоставить возрастные изменения МПКТ со структурно-функциональными изменениями костной ткани, используя традиционные маркеры ее состояния. Решению этой задачи и посвящена настоящая работа, направленная на характеристику линии крыс ОХУС как модели остеопороза.

Материалы и методы

Работа была выполнена на 180 самцах крыс ОХУС и крыс *Wistar* (контрольная группа) в возрасте 10 дней, 3, 6, 12, 17, 24 мес на базе Центра коллективного пользования ИЦиГ СО РАН «Генофонды экспериментальных животных». Для проведения различных исследований использовали группы по 8–15 особей. Животных содержали при естественном освещении. Они получали стандартный гранулированный корм «Чара» («Ассортимент-АГРО», Россия) и воду без ограничений. Животных забивали в соответствии с международными нормами (Council of the European Communities Directive 86/609/EES).

МПКТ (г/см^2) животных измеряли под легким эфирным наркозом методом дихроматической рентгеновской абсорбциометрии (Dexa) на рентгеновском костном денситометре «Hologic Discovery-A» (USA) с использованием дополнительных специализированных программ Small animals.

У 10-дневных животных МПКТ исследовали с использованием дентальной рентгеновской установки «Sirona» (Germany), позволяющей исследовать более мелкие объекты, и программы AnviDent 5.01 (Новосибирск) для оценки МПКТ в относительных единицах.

Состав макро- и микроэлементов в костной ткани определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа на синхротронном излучении (РФА СИ)

[16] на станции элементного анализа Центра SR VERP-3 Института ядерной физики Сибирского отделения РАН. Фрагменты бедренной кости очищали от остатков мягких тканей с последующей обработкой иммобилизованными протеиназами *Vac. Subtilis* штамма Ч-15 (НИИ цитологии и генетики СО РАН). Затем образцы высушивали, растирали в агатовой ступке и готовили таблетки массой 15 мг и диаметром 6 мм, эмиссионные спектры которых исследовали и обрабатывали с помощью программы AXIL. Для количественной оценки содержания химических элементов использовали внешний стандарт — сертифицированный образец фосфорита BCR (Объединенное бюро стандартов ЕЭС, Брюссель).

Прочность костной ткани (стандартизованных образцов бедренной кости длиной 8 мм) определяли на установке Zwick TC-FR100TL A4K (Германия) с электрическим приводом и системой автоматизированного управления, с выводом измеряемых параметров на компьютер. Приложенную силу измеряли нагрузочным модулем TC-LC100kN.G02 (диапазон измерения от 0 до 100 Н, точность — 0,1 Н). Нагрузку по продольной оси осуществляли со скоростью деформации 0,1 мм/мин. Площадь поперечного сечения бедренной кости рассчитывали, используя программу Scion Image 4.0,2 Scion, США. Удельную силу вычисляли по формуле: $F = F_{max} / S$, где F_{max} — величина предельной нагрузки, приложенной по продольной оси (Н), S — площадь поперечного сечения бедренной кости (мм²).

Модуль Юнга высчитывали по формуле: $E = F \cdot L / S \cdot X$, где F — сила в ньютонах, L — длина деформируемого образца (8 мм); X — укорочение образца; S — площадь поперечного сечения бедра, на которую действует сила.

Образцы сыворотки крови и мочи до проведения исследования хранили при температуре –20 °С. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли кинетическим методом с остановкой реакции (DGKC) на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир-400» (Токуо Боэки Medical System, Япония), используя набор реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию остеокальцина в сыворотке определяли с помощью набора реактивов «Rat Gla-OC Competitive EIA Kit Manual» (Takara Bio Inc., Japan) на аппарате иммуноферментного анализа ТЕКАН (GmbH,

Austria). Определение уровня кальция в сыворотке и моче проводили на автоматическом анализаторе «Biolis 24 i» (Токуо Боэки Medical System, Japan) с использованием набора реактивов «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica-6 («Statsoft», США) для Windows, применяя однофакторный и дисперсионный факторный ANOVA анализ с последующими *post hoc* сравнениями средних групповых величин (Newman Keul test). Как независимые рассматривали факторы «генотип» и «возраст» животных. Результаты представлены как $M \pm SE$. Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Денситометрическое исследование — основной клинический метод диагностики остеопороза и оценки его тяжести — мы использовали для сравнения МПКТ крыс Wistar и OXYS в возрасте от 10 дней до 24 мес. У 10-дневных животных (особенности работы с этими группами описаны выше) значимых межлинейных различий по этому показателю выявлено не было. На рис. 1 представлены результаты исследования крыс в возрасте 3 мес и старше. МПКТ закономерно изменялась с возрастом ($F_{3,64} = 47$; $p < 0,000$) и зависела от генотипа животных ($F_{1,64} = 33$; $p < 0,000$). Факторы «генотип» и «возраст» взаимодействовали ($F_{3,64} = 4$; $p < 0,012$). В период активного роста животных

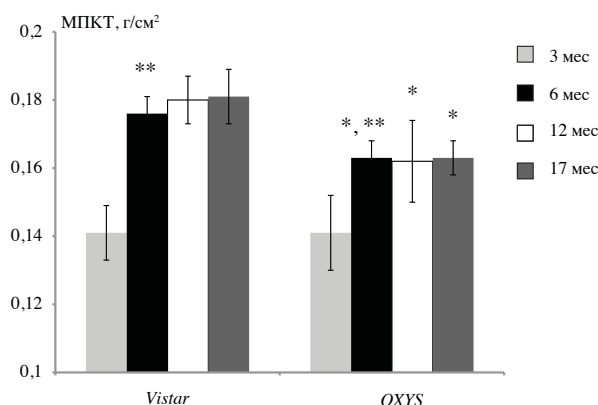


Рис. 1. Минеральная плотность костной ткани скелета крыс Wistar и OXYS разного возраста, $M \pm SE$

Здесь и на рис. 2–8: * достоверные различия между крысами Wistar и OXYS соответствующего возраста ($p < 0,05$); ** достоверные различия по сравнению с предыдущим возрастом животных соответствующей линии крыс ($p < 0,05$)

МПКТ у крыс обеих линий увеличивалась: у OXYS — до 6 мес, у Wistar — до 12 мес. Таким образом, результаты настоящего исследования согласуются с полученными ранее данными в отношении возраста, в котором формируется пиковая костная масса костной ткани у крыс Wistar и OXYS [2, 5].

Как и в работе [5], мы не выявили межлинейных различий в значениях МПКТ у молодых животных в 3 мес, а в 6 мес она была у крыс OXYS ниже, чем у крыс Wistar ($p < 0,0005$). У полугодовалых крыс OXYS, судя по данным денситометрии, уже сформированная пиковая костная масса была на 10 % ниже той, которой достигали крысы Wistar к 12 мес. У годовалых животных межлинейные различия в МПКТ составили 11 % ($p < 0,003$) и сохранялись в дальнейшем. Различалась и динамика формирования пиковой костной массы, о чем свидетельствовали изменения МПКТ. За период от 3 до 6 мес МПКТ скелета крыс OXYS увеличилась на 15,5 %. У крыс Wistar процесс формирования костной массы продолжался до 12 мес и ее прирост с возраста 3 мес составил 27 %.

Направленность возрастных изменений МПКТ была общей для всех исследованных отделов скелета, но межлинейные различия были выражены в разной степени. Так, не было выявлено различий между крысами Wistar и OXYS по МПКТ позвоночника и бедра в возрасте 3 мес, но она была у крыс OXYS ниже, чем у Wistar и в 6 мес ($p < 0,007$ и $p < 0,0004$, соответственно), и в 17 мес ($p < 0,005$ и $p < 0,0002$, соответственно). Начиная с 6 мес, межлинейные различия МПКТ

по разным отделам скелета составляли в среднем 10–13 %. Исключением стала МПКТ плечевой кости (рис. 2), которая уже в 3 мес у крыс OXYS была на 20 % ниже, чем у крыс Wistar ($p < 0,000$). В возрасте 6, 12 и 17 мес межлинейные различия сохранялись ($p < 0,0005$, $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно), но не превышали 25 %.

Исследование активности ЦФФ в сыворотке крови традиционно включается в диагностику остеопороза у людей как показатель состояния метаболизма костной ткани и эффективности протекающих в ней процессов костеобразования [3]. Мы исследовали этот показатель у крыс Wistar и OXYS в возрасте от 10 дней до 24 мес. Как показал дисперсионный анализ, активность фермента с возрастом снижалась ($F_{4,120} = 33$; $p < 0,000$) и зависела от генотипа животных ($F_{1,120} = 32$; $p < 0,000$), при этом факторы взаимодействовали ($F_{4,120} = 8$, $p < 0,000$). Анализ внутри линий показал, что активность ЦФФ в возрасте 10 дней была максимальной у крыс обеих линий и с возрастом снижалась. В результате, у двухлетних крыс Wistar она была вдвое, а у OXYS — в 5 раз ниже, чем в возрасте 10 дней (рис. 3). В возрастной период от 10 дней до 3 мес активность ЦФФ у OXYS снизилась на 60 %, в то время как у Wistar — только на 8 %. И если в возрасте 10 дней активность ЦФФ была у крыс OXYS в 1,4 раза выше ($p < 0,047$), то в 3 мес становилась, напротив, в 1,7 раза ниже, чем у крыс Wistar ($p < 0,000$). В 6 мес, когда мы наблюдали завершение формирования пиковых значений МПКТ у крыс OXYS, активность ЦФФ в сыворотке крови была у них вдвое ниже, чем у крыс

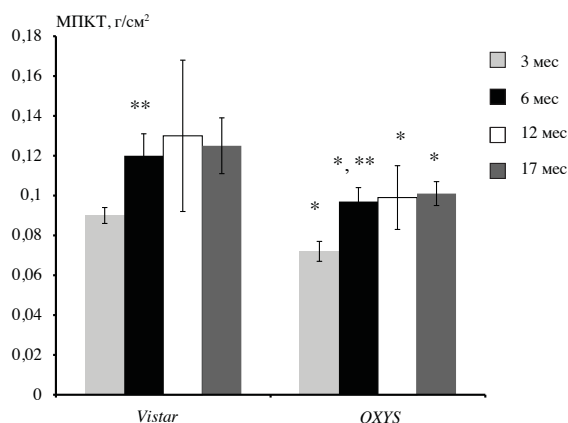


Рис. 2. Минеральная плотность костной ткани плечевой кости крыс Wistar и OXYS разного возраста, $M \pm SE$

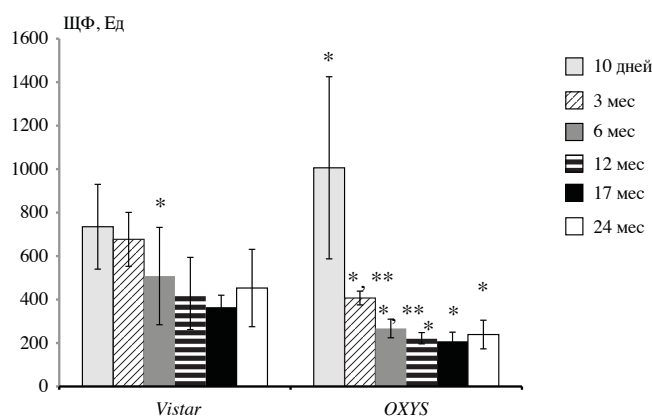


Рис. 3. Изменения с возрастом активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови крыс Wistar и OXYS, $M \pm SE$

Wistar ($p < 0,014$), в 12 мес — в 2,4 ($p < 0,000$), в 17 мес — в 2 ($p < 0,000$), а в 24 мес — в 1,8 раза ($p < 0,000$). Таким образом, активность ЦФФ в сыворотке крови крыс *OXYs* всех исследованных возрастных групп, за исключением 10-дневных животных, была ниже, чем у крыс *Wistar* соответствующего возраста.

Уровень остеокальцина, маркера костеобразования, мы определяли только в сыворотке крови годовалых животных, у которых, согласно данным денситометрии и морфологических исследований [5], присутствуют признаки развитого остеопороза. Наши исследования показали, что у крыс *OXYs* уровень остеокальцина в крови достоверно ниже, чем у крыс *Wistar* ($p < 0,01$).

Этиология остеопороза тесно связана с нарушениями обмена кальция (*Ca*) — основного макроэлемента костной ткани. Оценивая ее состояние, в клинической практике традиционно определяют содержание *Ca* в биологических жидкостях — крови и моче, и крайне редко — в самих костях. Как видим на рис. 4, в возрасте 10 дней уровень *Ca* в сыворотке крови крыс *Wistar* и *OXYs* не различался. Между 10 днями и 3 мес его уровень достоверно повышался и у *OXYs* ($p < 0,000$) и у *Wistar* ($p < 0,001$), но при этом у крыс *OXYs* он был ниже, чем у *Wistar* ($p < 0,002$), и оставался пониженным в 6 мес ($p < 0,002$). К 12 мес содержание *Ca* в сыворотке крыс *OXYs* увеличивалось до уровня крыс *Wistar*; в этом возрасте и в 17 мес

межлинейные различия по этому показателю отсутствовали. Но у годовалых крыс *OXYs* на фоне нормализации уровня *Ca* в сыворотке крови нарастало его выведение с мочой и было выше, чем у крыс *Wistar*, как в 12 ($p < 0,02$), так и в 17 мес ($p < 0,027$), и не различалось у 24-месячных животных ($p < 0,09$). Усиленная экскреция *Ca*, можно полагать, явилась одной из причин пониженного, по сравнению с крысами *Wistar*, уровня этого элемента в сыворотке крови крыс *OXYs* в 24 мес ($p < 0,0003$), рис. 5.

Анализ результатов исследования возрастных изменений содержания *Ca* в костной ткани крыс *OXYs* и *Wistar* показал, что они сопоставимы и соответствуют динамике формирования пика костной массы (рис. 6). Этот показатель зависел от генотипа животных ($F_{1,108} = 9,4$; $p < 0,003$) и изменялся с возрастом ($F_{3,108} = 23,7$; $p < 0,000$). В костной ткани 3-месячных животных межлинейные различия в содержании *Ca* нами не выявлены. Активный рост скелета сопровождался закономерным накоплением *Ca*, которое у крыс *Wistar* продолжалось до 12 мес, у *OXYs* — до 6 мес. Несмотря на то, что прирост *Ca* в костной ткани крыс *OXYs* и *Wistar* с 3 до 6 мес практически одинаков — 28 ($p < 0,000$) и 30 % ($p < 0,000$), его содержание в костной ткани полугодовалых крыс *OXYs* было достоверно ниже, чем у крыс *Wistar* этого возраста, на 8 % ($p < 0,027$). В 12 мес различия сохранялись лишь на уровне тенденции ($p < 0,07$), а к 24 мес содер-

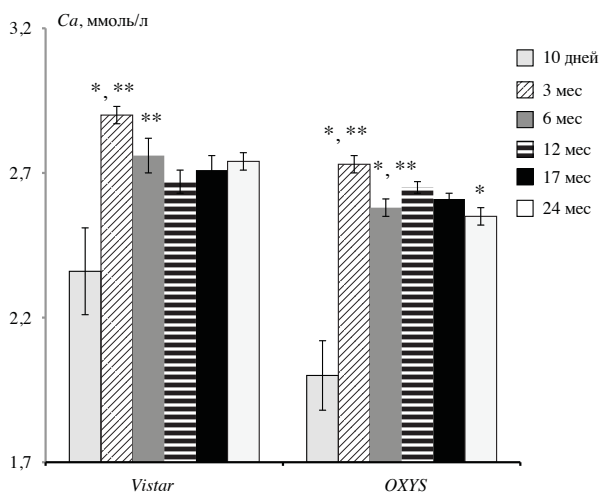


Рис. 4. Содержание кальция (*Ca*) в сыворотке крови крыс *Wistar* и *OXYs* разного возраста, $M \pm SE$

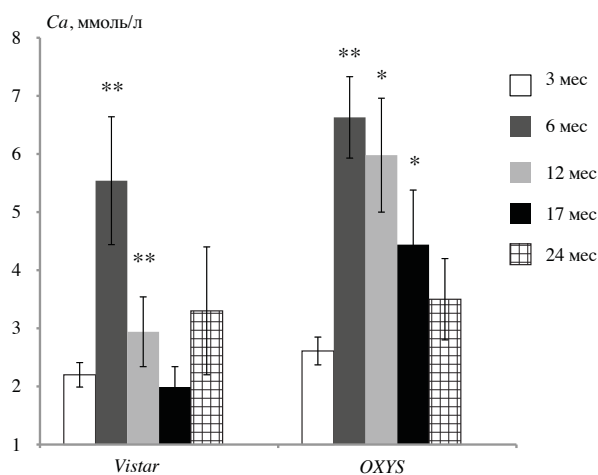


Рис. 5. Возрастные изменения содержания кальция (*Ca*) в моче крыс *Wistar* и *OXYs*, $M \pm SE$

жание Ca в костях крыс обеих линий снижалось до уровня 3-месячных животных, и межлинейные различия отсутствовали. При этом в период с 12 до 24 мес содержание Ca в костной ткани у крыс OXYS снизилось на 32 % ($p < 0,002$), а у крыс Wistar — на 21,5 % ($p < 0,047$).

Наряду с Ca , в метаболизме костной ткани активно участвует фосфор (P), входящий в состав фосфата кальция — кристаллического минерального соединения, близкого по структуре гидроксилapatиту. Фосфор необходим для образования структурных компонентов костей и энергетического обмена. Динамика содержания P в костной ткани сходна у крыс обеих линий (рис. 7). Дисперсионный анализ показал, что оно зависело от возраста животных ($F_{3,108} = 8,6$; $p < 0,000$), но на него не влиял генотип ($F_{1,108} = p < 0,1$). С 3 мес до 6 мес содержание P увеличивалось у OXYS на 40 % ($p < 0,003$) и достигло максимальных значений. У крыс Wistar за этот период прирост был в 4 раза меньше и составил 11,6 % ($p < 0,002$). Однако у крыс Wistar накопление P продолжалось до 12 мес ($p < 0,0001$), и именно в этом возрасте достигало своего максимума. После достижения пиковых значений содержание P в костной ткани крыс OXYS и Wistar снижалось, и в возрасте 24 мес достигало уровня 3-месячных животных.

Как показал дисперсионный анализ, содержание стронция (Sr) в костях с возрастом менялось ($F_{5,108} = 9$; $p < 0,000$) и зависело от генотипа животных ($F_{1,108} = 10,8$; $p < 0,0013$), рис. 8. При

этом, факторы взаимодействовали ($F_{5,108} = 6,4$; $p < 0,000$), поскольку с возрастом этот показатель у крыс Wistar и OXYS изменялся неодинаково. Максимальное его содержание выявлено в костях полугодовых крыс Wistar, тогда как у крыс OXYS оно достигало своего максимума в 3 мес. Однако в этом возрасте уровень Sr в костях крыс Wistar и OXYS не различался. После завершения формирования пиковых значений МПКТ у крыс OXYS и Wistar происходило закономерное снижение этого показателя. С 3 до 6 мес содержание Sr в костях крыс OXYS уменьшилось на 40 % ($p < 0,000$). В возрасте 6 и 12 мес этот показатель оставался достоверно пониженным относительно Wistar ($p < 0,001$ и $p < 0,017$, соответственно). У крыс Wistar с 6 до 12 мес этот показатель снизился на 25 % ($p < 0,013$), а с 12 до 24 — на 10 % ($p < 0,49$). К возрасту 24 мес содержание Sr в костях крыс Wistar было таким же, как у крыс OXYS.

Основное проявление остеопороза — снижение прочности костной ткани, которое и становится причиной частых переломов у страдающих им людей [17]. Мы сравнили прочность костной ткани крыс Wistar и OXYS по величине критических напряжений, которые приводят к нарушению целостности кости при ее сжатии. В эксперименте испытывали образцы бедренной кости животных в возрасте 12 мес, то есть в период, когда у крыс OXYS клиническая картина остеопороза уже сформирована.

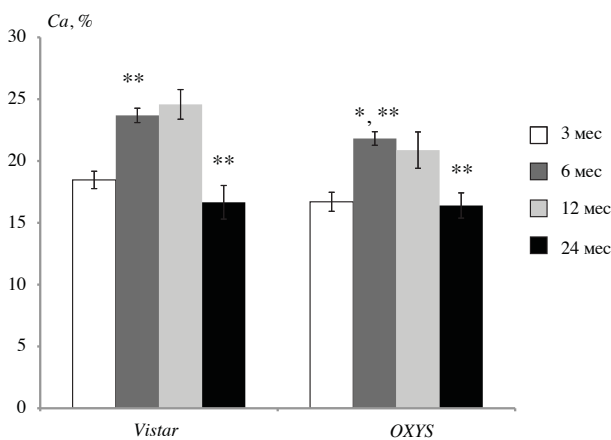


Рис. 6. Содержание кальция (Ca) в бедренной кости крыс Wistar и OXYS разного возраста. По оси ординат — массовая доля кальция (%) от общего количества образца костной ткани, $M \pm SE$

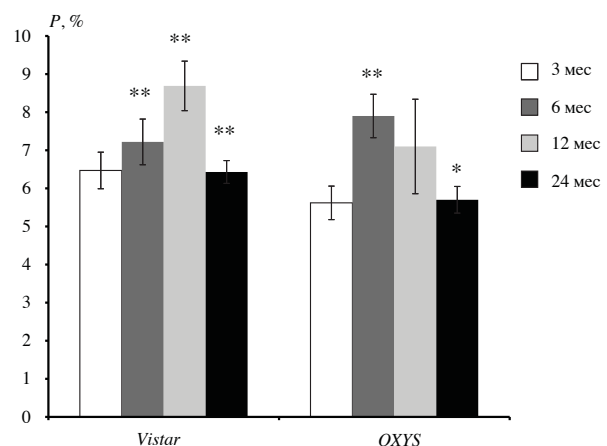


Рис. 7. Содержание фосфора (P) в бедренной кости крыс Wistar и OXYS разного возраста. По оси ординат — массовая доля фосфора (%) от общего количества образца костной ткани, $M \pm SE$

Анализ полученных результатов показал, что абсолютная величина предельной нагрузки, приводящая к нарушению структуры бедренной кости, — максимальная сила (F_{max}) — зависит от генотипа, и у крыс *Wistar* она в 1,5 выше, чем у крыс *OXYS* ($F_{1,16}=19,3, p<0,0005$). Затем мы сравнили удельную силу — величину предельной нагрузки, приводящую к нарушению целостности кости, нормированную на площадь поперечного сечения костной ткани. Сравнение по удельной силе более информативно, чем по максимальной силе, поскольку площадь сечения у всех образцов неодинакова. При ее расчетах мы использовали такой показатель, как площадь поперечного сечения бедренной кости — площадь поверхности костной ткани образца (исключая полость костномозгового канала), на которую производили нагрузку.

Дисперсионный анализ выявил, что площадь поперечного сечения бедренной кости зависела от генотипа ($F_{1,16}=410, p<0,000$): у крыс *Wistar* она была в 1,7 раза больше, чем у *OXYS* (таблица). Крысы *OXYS* и *Wistar* не различались как по показателю удельной силы, так и по модулю Юнга — величине, характеризующей упругость материала (в нашем случае — кости животных).

Общепризнано, что пиковые значения костной массы в молодом возрасте — важный показатель для определения качества костной ткани в дальнейшем [7, 9, 23]. Принципиально важно, что у крыс *Wistar* увеличение МПКТ продолжается до 12 мес [15], а у крыс *OXYS* завершается уже к 6 мес, что приводит к формированию у них пониженных пиковых значений костной массы. Наши исследования подтвердили, что в 6 мес у крыс *OXYS* присутствует основной клинический признак остеопороза [28] — сниженная МПКТ скелета. Как и при постановке диагноза остеопороза у людей, отличия от возрастной нормы (значений, выявленных у крыс *Wistar*) выходили за границы двух стандартных отклонений и достигали 10–13%. Такие резуль-

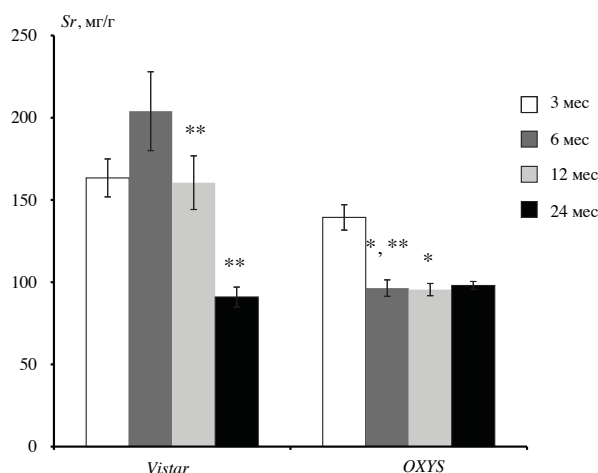


Рис. 8. Содержание стронция (Sr) в бедренной кости крыс *Wistar* и *OXYS* разного возраста, $M \pm SE$

таты сопоставимы с данными других авторов, полученными на различных биологических моделях.

Известно, что в основе патогенеза остеопороза лежит сдвиг баланса ремоделирования костной ткани в направлении резорбции [13, 14]. Для оценки состояния костной ткани определяют уровень маркеров костного метаболизма [22, 25], наиболее распространенный среди которых — активность ЦФ [3]. В 10 дней в сыворотке крови крыс *OXYS* активность этого фермента — маркера костеобразования, продуцируемого остеобластами, была существенно повышена. В норме синтез ЦФ возрастает при активной дифференциации остеобластов. Повышение активности ЦФ у крыс *OXYS* могло бы рассматриваться как показатель усиленного костеобразования. Однако это, скорее, компенсаторная реакция: МПКТ скелета у крыс *OXYS* в 3 мес была такой же, как и у крыс *Wistar*, а МПКТ плечевой кости уже в этом возрасте — пониженной. В 3 мес активность ЦФ у крыс *OXYS* была уже вдвое ниже, чем у крыс *Wistar*, и продолжала снижаться с возрастом. Такие резуль-

Уровень остеокальцина в сыворотке крови, максимальная сила, площадь поперечного сечения и модуль Юнга бедренной кости у крыс *Wistar* и *OXYS* в возрасте 12 мес, $M \pm SE$

| Линия крыс | Уровень остеокальцина в сыворотке крови | Максимальная сила, Н | Удельная сила, Н/мм ² | Площадь сечения кости, мм ² | Модуль Юнга |
|---------------|---|----------------------|----------------------------------|--|-------------|
| <i>Wistar</i> | 6,01±0,2 | 1415±308 | 141±19 | 11,1±1,31 | 7,32±1,13 |
| <i>OXYS</i> | 5,04±0,29* | 892±148* | 132±20 | 6,73±0,29* | 7,16±1,15 |
| <i>p</i> | <0,01 | <0,0005 | — | <0,0000 | — |

* Различия между крысами *Wistar* и *OXYS* соответствующего возраста, $p<0,05$

таты свидетельствуют о замедлении формирования костной ткани у крыс OXYS, что может быть связано со снижением количества и/или активности остеобластов. В пользу такого предположения свидетельствует выявленное нами у годовалых крыс OXYS снижение уровня остеокальцина, маркера скорости синтеза новых остеобластов [18].

Наиболее специфичный маркер резорбтивной активности остеокластов — катепсин *K*, основной протеолитический фермент этих клеток. Ранее было показано [27], что у крыс OXYS в 3 мес активность катепсина *K* в костной ткани повышена, что свидетельствует об усилении в ней процессов резорбции. С возрастом его активность у крыс OXYS падала, в то время как у крыс *Wistar* — повышалась. В результате, активность катепсина *K* в костной ткани 14-месячных крыс OXYS с очевидными признаками остеопороза оказалась такой же, как у крыс *Wistar*. Неожиданным представляется и то, что активность матричных металлопротеаз, ключевых ферментов деградации внеклеточного матрикса, в возрасте 3 мес у крыс OXYS была втрое ниже, чем у крыс *Wistar*, в то время как в 14 мес межлинейные различия отсутствовали [27]. Возможно, с этим связано то, что формирование костной ткани у OXYS протекает на фоне измененного состава протеогликанов внеклеточного матрикса [1]. Как известно, протеогликаны обеспечивают консолидацию коллагеновых волокон и их связь с кристаллами минералов в костном матриксе. Усиленный синтез и активное разрушение протеогликанов обеспечивают высокую интенсивность ремоделирования. Таким образом, у крыс OXYS снижение активности остеобластов сочетается с неоднозначными изменениями резорбционной активности остеокластов.

Костная ткань активно участвует в метаболизме *Ca* в организме и выполняет роль его депо. Нарушения метаболизма *Ca* сопровождаются нарушениями обмена фосфатов и клинически проявляются в изменениях костного скелета и нервно-мышечной возбудимости [12]. Минеральные компоненты костной ткани находятся в состоянии химического равновесия с ионами *Ca* и фосфата сыворотки крови. Мы не выявили различий в содержании *Ca* в сыворотке крови и крыс *Wistar* и OXYS в ранний постнатальный период (в 10 дней). Однако в возрасте 3 и 6 мес, в период активного формирования костной массы, его со-

держание в крови крыс OXYS было снижено. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона и, тем самым, увеличивает продукцию кальцитриола. В результате, увеличивается мобилизация *Ca* и фосфатов из костей, их поступление из кишечника. Избыток фосфатов экскретируется с мочой (паратгормон оказывает фосфатурическое действие), реабсорбция *Ca* в почечных канальцах возрастает, и концентрация его в крови нормализуется [26, 29]. Действительно, в 6 мес содержание *Ca* в костях крыс OXYS было ниже, чем у крыс *Wistar*. Следствием снижения его содержания в критический для развития скелета период могло стать замедление темпов прироста костной массы и МПКТ. В то же время, межлинейных различий содержания *P* в костной ткани не выявлено.

Из всех исследованных минеральных компонентов содержание *Sr* в костной ткани крыс OXYS и *Wistar* различалось наиболее существенно. Этот микроэлемент стимулирует пролиферативные процессы в костной ткани. Эффект применяемых на его основе препаратов при лечении остеопороза (например, ренелата *Sr*) реализуется двумя путями: стимуляцией костеобразования и подавлением костной резорбции [6, 10]. По данным литературы, недостаток *Sr* ведет к угнетению роста и нарушению кальцификации костей и зубов [8, 20]. Выявленное нами снижение содержания этого микроэлемента в костной ткани крыс OXYS должно было бы привести к повышению хрупкости трубчатых костей. В возрасте 12 мес, когда содержание *Ca* и *Sr* продолжает оставаться пониженным, как и МПКТ, хрупкость трубчатых костей у OXYS при продольной нагрузке была выше, чем у *Wistar*. Однако такой результат был обусловлен разницей в толщине кости — у OXYS она была в 1,7 раза меньше, чем у крыс *Wistar*. При нормировании на единицу площади хрупкость оказалась сопоставимой, как и упругость бедренных костей у крыс обеих линий.

Обобщая полученные в настоящей работе и ранее результаты, а также данные литературы [19], мы не можем рассматривать развивающийся у крыс OXYS остеопороз как сенильный. Повышенная активность костной резорбции в молодом возрасте, усиление экскреции *Ca* с мочой, формирующее отрицательный кальциевый баланс, снижение МПКТ в период активного роста, а также изменения маркеров костеобразования в раннем

постнатальном периоде указывают на генетически детерминированную гипоплазию костной ткани у крыс OXYS, с которой и связано развитие у них идиопатического остеопороза.

Выводы

Развитие остеопороза у крыс OXYS сопряжено со снижением активности маркеров костеобразования не только во время формирования пика костной массы, но и в ранний постнатальный период. Замедление роста и минерализации костной ткани происходит у крыс OXYS на фоне недостаточного накопления в ней минеральных компонентов (Ca и Sr), снижения уровня Ca в сыворотке крови и его усиленной экскреции с мочой. В результате, у крыс OXYS формируются неадекватно низкая пиковая костная масса и сниженная МПКТ, что, однако, не сказывается на механической прочности костей. Исследования показали, что абсолютная прочность трубчатых костей крыс OXYS в возрасте 12 мес меньше, чем у крыс Wistar, но только за счет меньшей площади поперечного сечения: межлинейных различий в удельной прочности и упругости костей мы не выявили. Полученные результаты убеждают в неправомерности рассматривать развивающийся у крыс OXYS остеопороз как сенильный и свидетельствуют в пользу присутствия у них признаков генетически детерминированной гипоплазии костной ткани. Можно полагать, что с ней и связано развитие у крыс OXYS идиопатического остеопороза.

Литература

1. Ершов К. И., Русова Т. В., Фаламеева О. В. и др. Гликозаминогликаны костного матрикса при развитии остеопороза у преждевременно стареющих крыс OXYS // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 285–291.
2. Колосова Н. Г., Куторгин Г. Д., Сафина А. Ф. Особенности минерализации костной ткани преждевременно стареющих крыс OXYS // Бюл. exper. биол. 2002. № 133. С. 203–206.
3. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Клинические рекомендации: Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Мылов Н. М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестн. травматол. и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 1997. № 3. С. 20–27.
5. Фаламеева О. В., Садовой М. А., Храпова Ю. В., Колосова Н. Г. Структурно-функциональные изменения костной ткани позвоночника и конечностей крыс OXYS // Хирургия позвоночника. 2006. Т. 1. С. 88–94.

6. Atkins G. J., Welldon K. J., Halbout P., Findlay D. M. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response // Osteoporos Int. 2009. Vol. 20. № 4. P. 653–664.
7. Baroncelli G. I., Saggese G. Critical ages and stages of puberty in the accumulation of spinal and femoral bone mass: the validity of bone mass measurements // Horm. Res. 2000. Vol. 54. Suppl. 1. P. 2.
8. Bolscher M. D., Netelenbos J. C., Barto R., Van der Vijgh W. J. F. Strontium as a marker for intestinal calcium absorption: the stimulatory effect of calcitriol // Clin. Chem. 2000. Vol. 46. № 2. P. 248–251.
9. Boot A. M., Ridder M. A., Sluis I. M. et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures // Bone. 2010. Feb. Vol. 46. № 2. P. 336–341.
10. Brennan T. C., Rybchyn M. S., Green W. et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate // Brit. J. Pharmacol. 2009. Vol. 157. № 7. P. 1291–1300.
11. Castaneda S., Calvo E., Largo R. et al. Characterization of a new experimental model of osteoporosis in rabbits // J. Bone Miner. Metab. 2008. Vol. 26. P. 53–59.
12. Dempster D. W. Anatomy and functions of the adult skeleton. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th // In: Amer. Soc. for Bone and Mineral Research. Washington, USA, 2006. P. 7–11.
13. Downey P. A., Siegel M. I. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis // Physiol. Ther. 2006. Vol. 1. P. 77–91.
14. Duque G., Troen B. R. Understanding the Mechanisms of Senile Osteoporosis: New Facts for a Major Geriatric Syndrome // J. Amer. Geriat. Soc. 2008. Vol. 56. № 5. P. 935–941.
15. Fukuda S., Iida H. Age-related changes in bone mineral density, cross-sectional area and the strength of long bones in the hind limbs and first lumbar vertebra in female Wistar rats // J. Vet Med. Sci. 2004. Vol. 66. № 7. P. 755–760.
16. Gonchar A., Kolmogorov U., Gladkikh E. et al. The estimation of possibilities of synchrotron radiation X-ray fluorescent analysis and atomic spectrometry for the bone's elemental composition determination // Nucl. Instr. Method. Phys. Res. 2005. Vol. 543. P. 271–273.
17. Johnell O., Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures // Osteoporos Int. 2005. Vol. 16 (Suppl. 2). P. 3–7.
18. Lee A. J., Hodges S., Eastell R. Measurement of osteocalcin // Ann. Clin. Biochem. 2000. Vol. 37. № 4. P. 432–446.
19. Lorenc R. S. Idiopathic juvenile osteoporosis // Calcif Tiss. Int. 2002. Vol. 70. № 5. P. 395–397.
20. Nielsen S. P. The biological role of strontium // Bone. 2004. Vol. 35. P. 583–588.
21. Pietschmann P., Rauner M., Sipos W., Kersch-Schindl K. Osteoporosis: An age-related and gender-specific disease — a mini-review // Gerontology. 2008. Vol. 55. № 1. P. 3–12.
22. Rector R. S., Loethen J., Ruebel M. et al. Serum markers of bone turnover are increased by modest weight loss with or without weight-bearing exercise in overweight premenopausal women // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2009. Vol. 34. № 5. P. 933–941.
23. Saggese G., Baroncelli G. I., Bertelloni S. Puberty and bone development // Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab. 2002. Vol. 16. № 1. P. 53–64.
24. Sato Y., Honda Y., Asoh T., Iwamoto J. Longitudinal study of bone and calcium metabolism and fracture incidence in spinocerebellar degeneration // Europ. Neurol. 2006. Vol. 56. № 3. P. 155–161.

25. Singer F. R., Eyre D. R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice // *Cleve Clin. J. Med.* 2008. Vol. 75. № 10. P. 739–750,

26. Talmage D. W., Talmage R. V. Calcium homeostasis: How bone solubility relates to all aspects of bone physiology // *J. Musculoskelet Neuronal. Interact.* 2007. Vol. 7. № 2. P. 108–112.

27. Venediktova A. A., Falameeva O. V., Kolosova N. G. et al. Cathepsin K and Matrix Metalloprotease Activities in Bone Tissue

of the OXYS Rats During the Development of Osteoporosis // *Biomed. Chem.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 393–398.

28. WHO Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group // WHO Technical Report Series 843, WHO. Geneva, 1994.

29. Williams R. J. P. The evolution of calcium biochemistry // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1763. P. 1139–1146.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 233–242

N. A. Muraleva^{1,2}, M. A. Sadovoy², N. G. Kolosova¹

FEATURES OF DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN PREMATURELY GROWING OXYS RATS

¹Institute of Cytology and Genetics, 10 pr. Lavrentieva, Novosibirsk 630090; ²Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, 17 ul. Frunze, Novosibirsk 630091; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

The early osteoporosis in OXYS rats is the presentation of accelerated senescence and earlier positioned as senile. The present study shows the changes in metabolism detected in OXYS rats in the postnatal period. They lead to the development of osteoporosis in future and may underlie the formation of reduced peak bone mass. 90 males OXYS rats used in this study aged from 10 days to 24 months and the control group consisted of 90 male *Wistar* rats of the matched ages. No differences in BMD in OXYS and *Wistar* rats at the age of 10 days and 3 months was revealed. At the age of 10 days the OXYS rats showed the higher by 40 % activity of ALH — the marker of osteoblast activity — than *Wistar* rats; but at the age of 3 months ALH activity in OXYS was lower than in *Wistar* rats. The peak bone mass and BMD in *Wistar* rats is formed by the age of 12 months, in OXYS rats already by 6, but it did not reach the level of *Wistar*. The content of Ca in the blood and bone tissue changes similarly: no difference in young age, but reduces in OXYS rats after 6 months to the background of enhanced Ca excretion in urine. However, changing the mineral composition of bone in OXYS rats did not affect the mechanical strength: the absolute strength of the long bones in OXYS at 12 months was lower than that of *Wistar*, but at the expense of decrease by 1,7 times the cross-sectional area. We suppose that genetically determined hypoplasia of the bone tissue in OXYS rats is the starts of pathogenetic mechanisms of idiopathic osteoporosis.

Key words: *osteoporosis, markers of osteoporosis, mineral metabolism of bone tissue, OXYS rats*

P. Weber¹, H. Meluzínová¹, H. Kubešová¹, P. Ambrošová¹, V. Polcarová¹, P. Cejková², M. Cerna²

TYPE 1 DIABETES AND LADA — OCCURRENCE OF *HLA-DRB1*03* AND *DRB1*04* ALLELES IN TWO AGE DIFFERENT GROUPS OF DIABETICS *

¹ Department of Internal Medicine, Geriatrics and Practical Medicine, Faculty Hospital and Masaryk University, Brno, Czech Republic; e-mail: *p.weber@fnbrno.cz*; ² Institute of Biochemistry, Cell and Molecular Biology, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Type 1 Diabetes Mellitus (T1D) with an onset in adulthood and Late Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) are connected with autoimmune insulinitis (associated with islet cell autoantibodies) and the specific high-risk *HLA* class II genotype. The study was aimed at analyzing time and clinical characteristics of the diabetics with an onset of the disease after 35 y. (T1D and LADA). Main target of the study was to assess possible role of the old age onset and compare it with diabetics with the onset in the middle age (incl. analyzing *HLA-DRB1* genotype). In the study, we included 103 diabetics with an onset of autoimmune diabetes at 35+ y. who were hospitalized and afterwards long-term observed in the diabetological outpatient department. 46 men and 57 women of the average age 65.7 ± 13.8 y. (range 35–93 y.) were out of this number. 41 were assessed as the T1D patients and 61 as the LADA ones. As a control group we used 99 healthy individuals. Patients of the T1D subgroup developed diabetes in the age of 50.8 ± 15.1 y. and of the LADA subgroup in the age of 52.6 ± 12.8 y. Its duration in the time of this study was 10.7 ± 11.6 y.; respectively 5.3 ± 7.1 y. Fasting and postprandial C-peptide levels were statistically higher ($p < 0.01$) in the LADA subgroup vs. T1D. Obesity 1st and 2nd grade were present together only in 12.6%. BMI was not statistically significantly different between both groups. We found in our diabetic patients the predisposition alleles *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*04* and particularly their combination. The occurrence of these *HLA* alleles is significantly higher in T1D patients in comparison to control groups ($p = 0.01$, OR=4.0). In our study, the occurrence of the susceptible *HLA-DRB1*03* and *HLA-DRB1*04* alleles in T1D patients is higher than in LADA. The presence of these alleles identifies patients of high risk and requirement of insulin therapy. Since risk alleles are similarly present in middle and old age, environmental factors probably play similar role in these onsets of autoimmune diabetes.

Key words: type 1 diabetes mellitus (T1D), Late Autoimmune Diabetes of Adults (LADA), insulin therapy, C-peptide, *HLA-DRB1* genotype

T1D results from the autoimmune destruction of the pancreatic β cells, leading to complete dependence on exogenous insulin to regulate blood glucose levels.

The incidence and the age changed dramatically since 1950 [1–3].

T1D clusters in families based on population — based twin and family studies but does not segregate with a known mode of inheritance. It has been more than 30 years since the first evidence suggesting the role of a specific chromosomal region, *HLA* class II in modulating the risk for autoimmune diabetes [4–6]. Specific *DR–DQ* haplotypes or alleles could be identified as susceptible, neutral or putative [7]. Approximately 40% of the familial aggregation of T1D can be attributed to allelic variation of *HLA* loci in the major histocompatibility complex on chromosome 6p21 (locus-specific $\lambda_{S \sim 3}$). *HLA*-system alone cannot explain familial clustering of T1D. Monozygotic twins show incomplete concordance for the phenotype (30–70%). This fact strictly suggests that the penetrance of T1D susceptibility alleles is strongly influenced by environmental factors [8].

Type 1 Diabetes Mellitus (T1D) and Late Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) have a lot of pathophysiological similarities [9–11]. *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* represent major susceptibility genes for T1D development [12, 13]. The studies dealing with this problem in LADA are limited in number [14]. Diabetes mellitus with manifestation after the age of 35 y. is very heterogeneous syndrome, and especially in old people additional genetic factors are presumed and the important influence of environmental risks as well [15–19].

The onset of T1D or LADA occurs when 80–90% of β -cells are destroyed and secretion of insulin is essentially diminished to minimum level. Patients with onset T1D or LADA after the age of 35 y. usually

* This study was supported by the Research Program of the Czech Ministry of Education and Youth, MSM0021620814: Prevention, diagnostics and therapy of diabetes mellitus, metabolic and endocrinal affections of organism.

have no remarkable clinical features and appear at least at diagnosis, phenotypically similar to type 2 diabetic patients [20]. These patients with GAD-antibodies are more likely to require insulin therapy than those without antibodies [21].

Some genes indicate susceptibility that affects fine tuning of the immune system and is certainly involved in T1D and LADA development. Therefore we studied the role of age in onset of diabetes, T1D vs. LADA, and *HLA-DRB1** alleles. We compared the differences between two different diabetic groups with the disease onset occurring after 35 y. of age, who were patients from district of Brno (southern Moravia). Such studies from central European region dealing with similar problems are very rare. We would like to focus the attention of gerontologists on a very important issue connecting diabetology and geriatrics in the field of immune system similarly as other authors [22–24].

Patients and methods

The set of patients: during 2005–2008 years study we included 103 diabetics aged 65.7 ± 13.8 y. (range 35–93 y.) who were admitted for diabetes to the acute geriatric department of our hospital. They were consecutively long-term observed and insulin-treated in our outpatient department for diabetics. 46 men (62.1 ± 14.1 y.) and 57 women (68.6 ± 12.8 y.) were out of this number.

In our patient set according to the type of diabetes, there were 41 T1D persons and 62 persons were LADA. The emergence after 35 y. was common for both types — the onset of diabetes was 51.9 ± 13.7 y. The duration of insulin-therapy was 7.4 ± 9.5 y. T1D patients are defined as requiring insulin therapy since the occurrence of diabetes. The levels of C-peptide were very low since the beginning of the disease. LADA diabetics in our set were defined with these criteria: 1) adult age of onset ($35+$ y.); 2) insulin independence at manifestation-time of the diagnosis — therapy beginning with diet and/or oral antidiabetic drugs, after several years insulin deficiency occurs and the need of insulin therapy becomes obvious; 3) presence of positive levels insulin antibodies — *GAD*, *I A2* — recorded in medical documentation. The control group consisted of 99 healthy individuals randomly selected from volunteers at the Blood Donors Center. We compared the occurrence of *HLA-DRB1** genotype among T1D, LADA groups and healthy controls.

Basic co-morbidities were assessed as coronary heart disease and its complications, hypertension, dyslipidemia, presence of late diabetic micro- and macro-vascular complications. All the patients underwent complete internal examination, X-ray of lungs, ECG, basic biochemical and haematological analyses and additional examinations (ophthalmological, renal function, neurological etc.) according to individual indication were performed. *HbA_{1c}*, fasting and postprandial C-peptide, *GAD*-antibodies and *HLA-DRB1* were assessed, too.

For *HLA* testing genomic *DNA* from peripheral blood samples was extracted by QiaAmp *DNA* Mini Kit spin columns (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany). *HLA-DRB1* genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR) with sequence-specific primers (SSP-PCR) supplied by Genovision (Oslo, Norway).

Allele frequencies were determined by using a direct counting method. Statistical evaluations were made with usage the Student's *t*-test and χ^2 -test. Significance was defined using a Bonferroni corrected ρ value lower than 0.05 ($\rho < 0.05$, NS=non-significant). The strength of the associations observed was estimated by calculating the odds ratios (OR) according to Wolf's method with a Holdane's correction. Briefly, it was calculated as $(a \times d)/(b \times c)$, where *a*, *b*, *c* and *d* are the numbers of marker-positive patients, marker-negative patients, marker-positive controls and marker-negative controls, respectively.

Results and discussion

65 of 103 diabetics (63.1%) had normal weight («Body mass index=BMI»); 23 persons (22.3%) suffered from overweight (BMI 25–30); obesity Ist grade (BMI 30–35) occurred 9 times (8.7%) and IInd grade (BMI 35–40) only 4 times (3.9%), i.e. obesity altogether only in 12.6%; nobody had BMI < 20 (malnutrition). Separate results between males and females were assessed. There are not statistically significant differences in observed parameters.

Table 1 divides the patient set according to type of diabetes into 2 categories and presents the clinical characteristics of an emergence, disease duration and insulin therapy usage, BMI, *HbA_{1c}*, fasting C-peptide, postprandial C-peptide with the assessment of statistical significance with the usage of the *t*-test. Fasting C-peptide is normally 364–1655 pmol/l; postpran-

Clinical characteristics of T1D and LADA

| Clinical characteristics | Type of diabetes | | |
|---------------------------------|------------------|------------|--------------------------|
| | T1D, n=41 | LADA, n=62 | Statistical significance |
| Age onset of diabetes (y.) | 50.8±15.1 | 52.6±12.8 | NS |
| Duration of diabetes (y.) | 10.8±11.7 | 15.7±8.9 | NS |
| Insulin therapy (y.) | 10.7±11.6 | 5.3±7.1 | NS |
| BMI (kg/m ²) | 23.0±3.4 | 25.7±4.6 | p=0.05 |
| HbA _{1c} (%) | 8.7±2.6 | 8.0±4.6 | NS |
| Fasting C-peptide (pmol/l) | 204.3±91.1 | 310±205.5 | p=0.01 |
| Postprandial C-peptide (pmol/l) | 235.5±131.7 | 462±306.3 | p=0.01 |

dial level should be more than double in persons with sustentative insulin secretion.

Table 2 depicts the above mentioned characteristics according to the age of diabetes onset: the 1st group — before 60 y. and the 2nd group — after 60 y.

Table 3 compares the differences between 103 diabetics 35+ y. and 99 healthy controls. The occurrence of *HLA-DRB1*03* and *HLA-DRB1*04* alleles is particularly significantly higher in the T1D group.

As *HLA* risk alleles for diabetes (table 4), *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*04* and combination *HLA-DRB1*03/DRB1*04* were assessed. Dividing according to disease onset did not confirm the influence of age. We did not find any significant differences in occurrence of risk alleles between middle age and old age group of patients.

In our study, we analyzed 103 diabetics with an onset of autoimmune diabetes at 35+ y. and 99 healthy controls. We divided our patients into two groups: T1D (n=41) and LADA (n=62). LADA is slowly progressing form of autoimmune diabetes which could be treated initially without insulin [25]. Patients in our setting were not obese in 88.4% and not insulin re-

sistant. Their insulin doses were relatively low without lab and clinical signs of insulin resistance. Adult age of autoimmune diabetes onset was characteristic by mean age of 50.8 y. in T1D group and 52.6 y. in LADA group, requirement of insulin therapy after the period approximately 10.7 y. after diagnosis. We are in agreement with Furlanos [25] with age of onset after 30 y., insulin independence minimum period 6 months after diagnosis of diabetes and seropositivity anti-GAD.

Similarly as other authors [12, 14] we have found also in our diabetic groups (T1D and LADA) the highest risk alleles *HLA-DRB1*03* and *HLA-DRB1*04*, and their occurrence is statistically significantly higher in comparison to 99 healthy controls ($p=0.01$, $OR=4.0$). Frequencies of these alleles are higher in both groups, but only in the T1D group reach statistical significance (see table 3). What was surprising is that we have not found any differences in patients divided according to different onset. It means that genetic predisposition (high-risk *HLA-DRB1*03* and *HLA-DRB1*04* alleles) for autoimmune diabetes development has the same strength in middle and older age (see table 4).

Clinical characteristics according to age at onset of diabetes

| Clinical characteristics | Onset of diabetes | | |
|---------------------------------|-------------------|--------------|--------------------------|
| | <60 y., n=77 | ≥60 y., n=26 | Statistical significance |
| Age onset of diabetes (y.) | 45.5±8.4 | 70.8±7.9 | p=0.01 |
| BMI (kg/m ²) | 25.1±4.6 | 23.5±3.6 | NS |
| HbA _{1c} (%) | 8.0±3.2 | 9.2±3.1 | NS |
| Fasting C-peptide (pmol/l) | 253.3±156 | 311.2±223.5 | NS |
| Postprandial C-peptide (pmol/l) | 339.6±254 | 467.8±317.7 | NS |

Table 3

HLA-DRB1 alleles in patients and healthy

| | T1D patients, <i>n</i> =41 | Healthy controls, <i>n</i> =99 | Statistical significance |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <i>HLA-DRB1</i> *03 (Σ <i>n</i> .) | 20 (48.8 %) | 21 (21.2 %) | <i>p</i> =0.01, <i>OR</i> =3,5 |
| <i>HLA-DRB1</i> *04 (Σ <i>n</i> .) | 16 (39.0 %) | 14 (14.1 %) | <i>p</i> =0.01, <i>OR</i> =3,9 |
| <i>HLA-DRB1</i> *03,04 (Σ <i>n</i> .) | 7 (17.0 %) | 2 (2.0 %) | <i>p</i> =0.01, <i>OR</i> =9,9 |
| Attendance of any risk alleles | 29 (70.7 %) | 33 (33.3 %) | <i>p</i> =0.001, <i>OR</i> =4,8 |
| | LADA patients, <i>n</i> =62 | Healthy controls, <i>n</i> =99 | Statistical significance |
| <i>HLA-DRB1</i> *03 (Σ <i>n</i> .) | 19 (30.6 %) | 21 (21.2 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *04 (Σ <i>n</i> .) | 17 (27.4 %) | 14 (14.1 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *03,04 (Σ <i>n</i> .) | 4 (6.5 %) | 2 (2.0 %) | NS |
| Attendance of any risk alleles | 32 (51.5 %) | 33 (33.3 %) | NS |
| | T1D+LADA, <i>n</i> =103 | Healthy controls, <i>n</i> =99 | Statistical significance |
| <i>HLA-DRB1</i> *03 (Σ <i>n</i> .) | 39 (37.9 %) | 21 (21.2 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *04 (Σ <i>n</i> .) | 33 (32.0 %) | 14 (14.1 %) | <i>p</i> =0.03, <i>OR</i> =2,9 |
| <i>HLA-DRB1</i> *03,04 (Σ <i>n</i> .) | 11 (10.7 %) | 2 (2.0 %) | NS |
| Attendance of any risk alleles | 61 (59.2 %) | 33 (33.3 %) | <i>p</i> =0.003, <i>OR</i> =2,9 |

At least four chromosomal regions can contribute to developing T1D, both *HLA* region on chromosome 6p21, and non-*HLA* regions. Genome-wide seems for linkage in T1D families consistently finds highly significant evidence of linkage in the *HLA* regions but much weaker evidence supporting other sites. Alleles of *HLA* class II genes *DQB1*, *DQA1*, and *DRB1* in the MBC region are major determinants of genetic predisposition to T1D. The recent studies about human genome offer several million genetic variations among individuals. This could be partially the explanation for genetic predisposition in common diseases (incl. diabetes mellitus). It has been estimated that 90 % of genetic variations are due to single nucleotide polymorphism (SNP). T1D [26] is a common multifactorial

disease with strong familial clustering (genetic risk ratio [λ_s]-15). At least one locus that contributes strongly to this familial clustering resides within major histocompatibility complex (MHC) on chromosome 6p21 [27]. Linkage studies clearly established that a gene or genes in the *HLA* region at 6p21 have a major impact on the disease risk.

Three other main susceptibility non-*HLA* loci have been identified based on genetic association studies. These genes are now well established as being causative in the human T1D: insulin gene (*INS*). The insulin gene *INS* is located on chromosome 11p15.5; allelic odds ratio (*OR*)-1.9 which is mapped to a region containing the variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism in the promoter region of the

Table 4

HLA-DRB1 alleles according to type and age onset of diabetes

| Type of diabetes mellitus | T1DM, <i>n</i> =41 | LADA, <i>n</i> =62 | Statistical significance |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| <i>HLA-DRB1</i> *03 (Σ <i>n</i> .) | 20 (48.7 %) | 19 (30.6 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *04 (Σ <i>n</i> .) | 16 (39 %) | 17 (27.4 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *03,04 (Σ <i>n</i> .) | 7 (17 %) | 4 (6.5 %) | NS |
| Attendance of any risk alleles | 29 (70.7 %) | 32 (51.5 %) | NS |
| Onset of diabetes mellitus | <60 y., <i>n</i> =77 | ≥60 y., <i>n</i> =26 | Statistical significance |
| <i>HLA-DRB1</i> *03 (Σ <i>n</i> .) | 33 (42.9 %) | 9 (34.6 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *04 (Σ <i>n</i> .) | 22 (28.6 %) | 9 (34.6 %) | NS |
| <i>HLA-DRB1</i> *03,04 (Σ <i>n</i> .) | 7 (9 %) | 3 (11.5 %) | NS |
| Attendance of any risk alleles | 48 (62.5 %) | 15 (57.5 %) | NS |

insulin gene [28]. The AIRE study predisposes to T1D by reducing tolerance to insulin [29, 30]. The other gene *CTLA4* (on chromosome 2q33; allelic $OR \sim 1.2$) and the gene *PTPN22* (on chromosome 1p13; allelic $OR \sim 1.7$). In contrast to the *INS* locus (specifically controls the deletion of insulin-specific T cells in the thymus); *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) is not specific for T1D (also in Grave disease and autoimmune thyroiditis); *PTPN22* gene could be associated not only with T1D [1, 31] but also with other autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, thyroid disease, system lupus erythematosus). These genes present genetic susceptibility to T1D development [31]. The discovery of T1D in adult age is a result of a complex influence of genetic and environmental factors. In spite of a lot genetic studies a large share of the patients with T1D remains unexplained. More than 80 % of the genome could be excluded as harboring T1D susceptibility genes of modest effect ($\lambda_s \geq 1.3$) that could be detected by linkage. There are more than these three main susceptibility non-*HLA* loci responsible for genetic risk of developing T1D.

Conclusion of our study is proving the occurrence of the susceptible *HLA-DRB1*03* and *HLA-DRB1*04* alleles in T1D patients. The presence of these alleles identifies patients of high risk and requirement of insulin therapy. Since risk alleles are similarly present in middle and old age, environmental factors probably play similar role in these onsets of autoimmune diabetes.

Acknowledgements

The authors would like to thank Anežka Koubová for excellent technical assistance.

Literature

1. Smyth D. J., Howson J. M. M., Payne F. et al. Analysis of polymorphisms in 16 genes in type 1 diabetes that have been associated with other immune-mediated diseases // *BMC Med. Genet.* 2006. Vol. 7. P. 20.
2. Begovich A. B., Carlton V. E., Honigberg L. A. et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (*PTPN22*) is associated with rheumatoid arthritis // *Amer. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75. P. 330–337.
3. Hyttinen V., Kaprio J., Kinnunen L. et al. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 1052–1055.
4. Maier L. M., Wicker L. S. Genetic susceptibility to type 1 diabetes // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. Vol. 17. P. 601–608.
5. Bugawan T. L., Klitz W., Alejandrino M. et al. The association of specific HLA class I and II alleles with type 1 diabetes among Filipinos // *Tissue Antigens.* 2002. Vol. 59. P. 452–469.
6. Onkamo P., Vaananen S., Karvonen M., Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on Publisher incidence trends // *Diabetologia.* 1999. Vol. 42. P. 1395–1403.
7. Hirshhorn J. N. Genetic epidemiology of type 1 diabetes, *Pediatr* // *Diabetes.* 2003. Vol. 4. P. 87–100.
8. Svensson J., Carstensen B., Molbak A. et al. Increased risk of childhood type 1 diabetes in children born after 1985 // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 2197–2201.
9. Kahn C. D., King G. L., Moses A. C. et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
10. Kasper D. L., Fauci A. S., Longo D. L. et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005.
11. Tallis R., Fillit H. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*, 6th ed. London: Churchill Livingstone, 2003.
12. Horton V., Stratton I., Bottazzo G. F. et al. Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Diabetologia.* 1999. Vol. 42. P. 608–616.
13. Koeleman B. P., Lie B. A., Undlien D. E. et al. Genotype effects and epistasis in type 1 diabetes and HLA-DQ trans dimer associations with disease // *Genes Immun.* 2004. Vol. 5. P. 381–388.
14. Desai M., Zeggini E., Horton V. A. et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. P. 68–73.
15. Beers M. H., Thomas V. J. *The Merck manual of geriatrics*, 7th ed. New York: Merck & Co, 2006.
16. Cassel Ch. K., Delmi M., Rapin C. H. et al. *Geriatric medicine: an evidence-based approach*, 4th ed. New York: Springer-Verlag, 2003.
17. Mooradian A. D., Mc Laughlin S., Boyer C. C. et al. Diabetes care for older adults // *Diabetes Spectrum.* 1999. Vol. 12. P. 70–77.
18. Sinclair A. J., Finucane P. *Diabetes in Old Age*, 2th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001.
19. Cerna M., Novota P., Kolostova K. et al. HLA in Czech adult patients with autoimmune diabetes mellitus: comparison with Czech children with type 1 diabetes and patients with type 2 diabetes // *Europ. J. Immunogen.* 2003. Vol. 30. P. 401–407.
20. Zimmet P. Z., Tuomi T., Mackay I. R. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // *Diabet Med.* 1994. Vol. 11. P. 299–303.
21. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 1288–1293.
22. Kuznik B. I., Isakova N. V., Kliuchereva N. N. et al. Effect of Vilon on the immunity status and coagulation hemostasis in patients of different age with diabetes mellitus // *Adv. Geront.* 2007. Vol. 20. P. 106–115.
23. Odin V. I., Belikova T. V., Shustov S. B. et al. Diabetes mellitus in elderly: comorbid characteristics of patients with different ontogenetic forms of the disease // *Adv. Geront.* 2006. Vol. 18. P. 90–95.

24. Németh F., Babčák M., Baník M., Kníšová E. Results of ADL-test in geriatric population in Prešov county // Čsl. Ger. Rev. 2006. Vol. 4. P. 230–234.
25. Furlanos S., Dotta F., Greenbaum C. J. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 2206–2212.
26. Concannon P., Erlich H. A., Julier C. et al. Type 1 diabetes evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 2995–3001.
27. Onengut-Gumuscus S., Concannon P. The genetics of type 1 diabetes: Lessons learned and future challenges // J. Autoimmunol. 2005. Vol. 25. P. 34–39.
28. Wicker L. S., Clark J., Fraser H. I. et al. Type 1 diabetes genes and pathways shared by humans and NOD mice // J. Autoimmunol. 2005. Vol. 25. P. 29–33.
29. Burke D. F., Worth C. L., Priego E. M. et al. Genome bioinformatic analysis of nonsynonymous SNPs // BMC Bioinformatics. 2007. Vol. 20. P. 301.
30. Redondo M. J., Fain P. R., Eisenbarth G. S. Genetics of type 1A diabetes // Recent Progr. Hormone Res. 2001. Vol. 56. P. 69–89.
31. Sabater L., Ferrer-Francesch X., Sospedra M. et al. Insulin alleles and autoimmune regulator (AIRE) gene expression both influence insulin expression in the thymus // J. Autoimmunol. 2005. Vol. 25. P. 312–318.

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 243–248

П. Вебер¹, Х. Мелузинова¹, Х. Кубесова¹, П. Амбросова¹, В. Полкарова¹, П. Сейкова²,
М. Серна²

**ДИАБЕТ I ТИПА И АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ — НАЛИЧИЕ АЛЛЕЛЕЙ
HLA-DRB1*03 И DRB1*04 В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ДИАБЕТИКОВ**

¹ Клиника и университет им. Масарика, Брно, Чешская республика; e-mail: p.weber@fnbrno.cz; ² Институт биохимии, клеточной и молекулярной биологии, Чарльз Университет, Прага, Чешская республика

Диабет I типа, начинающийся в среднем возрасте, и аутоиммунный диабет в пожилом возрасте связаны с аутоиммунным повреждением (ассоциированным с антителами к клеткам островков) и специфическим высоким риском генотипа *HLA* класса II. Целью исследования были наблюдения за клиническим течением диабета с началом заболевания после 35 лет. Главной целью была оценка возможной роли начала в пожилом возрасте и сравнение с началом в среднем возрасте (включая анализ генотипа *HLA-DRB1*). В исследование были включены 103 стационарных пациента — диабетика, у которых аутоиммунный диабет был диагностирован после 35 лет, — впоследствии длительно находившихся на амбулаторном наблюдении. Помимо этого, были 46 мужчин и 57 женщин от 35 до 93 лет (средний возраст $65,7 \pm 13,8$ года), из которых у 41 пациента был диабет I типа, а у 61 — диабет II типа. Контрольную группу составили 99 здоровых людей. У пациентов с диабетом I типа болезнь развилась в возрасте $50,8 \pm 15,1$ года, II типа — в возрасте $52,6 \pm 12,8$ года. Продолжительность заболевания во время исследования была $10,7 \pm 11,6$ и $5,3 \pm 7,1$ года, соответственно. Уровни *C*-пептида натощак и после нагрузки были статистически значительно более высокими ($p < 0,01$) в подгруппе с диабетом II типа, чем I типа. Ожирение I и II степени было только у 12,6% пациентов обеих групп. Индекс массы тела в обеих группах статистически значимо не отличался. У диабетиков найдены аллели предрасположенности *HLA-DRB1*03*, *HLA-DRB1*04* и, особенно, их комбинация. Возникновение этих *HLA*-аллелей значительно выше у пациентов с диабетом I типа по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$, $OR = 4,0$). В нашем исследовании возникновение восприимчивых аллелей *HLA-DRB1*03* и *HLA-DRB1*04* оказалось выше у пациентов с диабетом I типа, чем у пациентов с диабетом II типа. Наличие этих аллелей определяет пациентов высокого риска и требование терапии инсулином. Поскольку аллели риска присутствуют также в среднем возрасте и старости, экологические факторы, возможно, играют подобную роль в этих дебютах аутоиммунного диабета.

Ключевые слова: диабет I типа, аутоиммунный диабет с поздним дебютом, инсулинотерапия, *C*-пептиды, *HLA-DRB1* генотип

Дж. Дж. Джогерст¹, Е. В. Фролова², Т. А. Дубикайтис²

ДЕПРЕССИЯ В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ЖИЗНИ: ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹ Университет штата Айова, Медицинский колледж Роя и Люсиль Карверов, Айова-Сити, США; e-mail: gerald-jogerst@uiowa.edu; ² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: efrolovamd@yandex.ru

Одномоментное когортное исследование было посвящено изучению представлений пожилых пациентов о депрессии и возможностях и приемлемости ее лечения. Большинство из 109 опрошенных считали депрессию заболеванием, которое следует лечить. Многие пациенты считают препятствием для лечения невозможность его оплатить и рассматривали возможности самолечения, включая употребление алкоголя.

Ключевые слова: депрессия пожилого возраста, представления пациентов, отношение к лечению

Депрессия является одним из наиболее распространенных психиатрических заболеваний и приводит к значительным последствиям для общества, отличаясь длительным течением, частым рецидивированием, неудовлетворительной диагностикой и неэффективным лечением [4]. По данным исследований, доля пациентов, получающих терапию антидепрессантами, колебалась от 38 % в Сиэтле (США) до 0 % в Санкт-Петербурге (Россия) [12]. Наиболее частым препятствием для лечения депрессии является необходимость оплачивать лечение за счет средств самого больного; так, в Санкт-Петербурге на это указали 75 % опрошенных [12]. Таким образом, особенности организации системы здравоохранения могут оказывать большее влияние на лечение, чем клинические характеристики пациента [12].

Депрессия позднего возраста случается, примерно, у 5–10 % пациентов первичного звена здравоохранения [5]. Несколько российских исследований было проведено в первичной медицинской сети. В Новосибирске в 1999–2000 гг. был проведен скрининг выборки жителей, средний возраст которых составлял 56 лет, с помощью шкалы «Оценка депрессии» Центра эпидемиологических исследований (CES-D). Депрессия была выявлена у 23 % мужчин и 44 % женщин. С повышенной частотой депрессий ассоциировались более высокий уровень образования и большее количество доз алкоголя, выпитых за один прием [7].

В Архангельске депрессия была установлена у 19,9 % мужчин и 41,3 % женщин [1]. Депрессия у пациентов старше 55 лет, наблюдающихся в первичной сети, имеет плохой прогноз [10], затрудняет самообслуживание [3], ассоциируется с низкой самооценкой здоровья и более высокой смертностью [11]. Приемлемость и соблюдение рекомендаций зависят от социальных норм, отношения пациентов к болезни и лечению [17]. Отношение к лечению формируется с учетом понимания его эффективности, предпочтений, отдаваемых разным его вариантам, нежелания воспринимать депрессию как болезнь [8, 15]. Социальные факторы — это существующая стигма диагноза депрессии, необходимость учитывать согласие семьи с лечебными рекомендациями, что влияет на приверженность к терапии [6, 13, 17]. Цель настоящего исследования — описание представлений о депрессии и факторов, влияющих на отношение к лечению российских пациентов пожилого возраста, обращающихся за амбулаторной помощью.

Материалы и методы

Исследование проводили в Центре семейной медицины Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (МАПО). В этой амбулаторной клинике работают четыре врача и лечится 6 000 жителей одного из районов Санкт-Петербурга, прикрепленных по обязательному медицинскому страхованию (то есть бесплатно). Отделение является учебной базой кафедры семейной медицины МАПО. В соответствии с нормативными документами, определенная категория пациентов имеет право на льготное обеспечение лекарственными препаратами. Для подтверждения диагноза депрессии и назначения соответствующих препаратов семейный врач должен направить пациента к психиатру, лечение у которого также

является бесплатным с возможностью льготного обеспечения медикаментами. Иногда семейный врач в курсе лечения хронических соматических заболеваний может выписать по льготным рецептам анксиолитики.

Всем пациентам старше 60 лет, пришедшим на прием в Центр семейной медицины от ноября 2008 г. до марта 2009 г., выдавали пакет документов, разработанных для данного исследования, и предлагали принять участие в исследовании. После прочтения краткого информационного письма, разъяснявшего протокол исследования, пациенты могли заполнить опросник или отказаться и вернуть пакет регистратору.

Анкета исследования содержала 38 вопросов для получения демографических сведений, информации о религиозных верованиях, хронических заболеваниях и самооценке здоровья. Уточнялось наличие депрессии в анамнезе и использовавшееся лечение. Для ответа на вопрос об отношении пациента к депрессии и приемлемости лечения использовали шкалу Ликерта, адаптированную из опросника ADerT (Представления о депрессии и ее лечении) [16]. Девять последних вопросов предназначались для скрининга депрессии (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) [9, 14] и заполнялись в двух экземплярах; второй рекомендовали отдать лечащему врачу. Показатель 10 баллов или более является чувствительным (88 %) и специфичным (88 %) для выявления большой депрессии [9]. Анкета была переведена с английского на русский носителем языка, использовали валидизированную русскую версию. Исследование было одобрено этическим комитетом Ученого совета МАПО.

Показатели описательной статистики были получены для всех переменных, представляющих демографические характеристики респондентов и результаты их анкетирования. При оценке межгрупповых различий средних значений для качественных переменных с порядковой шкалой, сформированных по ответам на вопросы анкеты, использовали критерий Стьюдента (t -тест) и дисперсионный анализ. Респонденты были распределены на две группы в зависимости от того, как они ответили на вопрос «Были ли Вам поставлены диагнозы депрессии?». В одну группу были включены лица, страдающие депрессией, в другую — не страдающие депрессией. Баллы, рассчитанные по ответам на вопросы анкеты PHQ-9, анализировали как количественную переменную. Для количественных переменных использовали методы одномерного анализа при оценке различий. При анализе меж-

группового сходства частот для качественных переменных использовали χ^2 -критерий. Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ был использован для каждой переменной, характеризующей исход. В качестве объясняющих (влияющих на исход) переменных использовали те, которые описывают демографические характеристики, отношение к депрессии, приемлемость лечения, а также обстоятельства, которые, по мнению пациентов, могут воздействовать на лечение. Анализировали влияние перечисленных характеристик на каждую из семи переменных исхода. Количество независимых переменных было ограничено, это было связано с немногочисленностью выборки. Использовали следующие переменные: возраст, пол, семейное положение, образование, силу религиозных верований, оценку состояния своего здоровья, оценку по шкале PHQ-9, отношение к депрессии как к болезни, мнение, что депрессию надо лечить, отношение к депрессии как к состоянию, с которым можно справиться самостоятельно, опасение, что лечение будет невозможно оплатить и намерение обсудить с родственниками план лечения. Для проведения множественного регрессионного анализа использовали только те объясняющие переменные, которые, по результатам одномерного анализа, коррелировали с переменными исхода при достаточном уровне статистической достоверности (со значением $p \leq 0,20$). Кроме того, потенциальная возможность и включенных, и исключенных объясняющих переменных влиять на исход была обоснована современными научными данными. Оценка коллинеарности была проведена для каждой окончательной модели регрессионного анализа. Сильной коллинеарности выявлено не было. Для статистической обработки материала использовали стандартный пакет программ прикладного статистического анализа SAS 9.2.

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовали 109 пациентов. Не все ответили на каждый пункт опросника. Средний возраст участников был 69 лет. Женщины составили 66 %, 37 % жили в браке, 35 % — вдовы или вдовцы и 69 % составляли пенсионеры. Три четверти участников имели суммарную длительность образования 12 лет и более. Количество визитов к врачу за последние три месяца составляло от 0 до 3 у 71 %. Хотя более половины пациентов охарактеризовали свои религиозные верования как сильные или средние, только 19 % посещают церковные ме-

роприятия ежемесячно или чаще. Никто из участников не охарактеризовал свое здоровье как очень хорошее, а 42 % считали, что оно плохое или очень плохое. Хотя 5 респондентов указали, что у них есть депрессия, причем у 3 диагноз установлен врачом, 15 (14,2 %) заявили, что использовали бы для лечения депрессии медикаменты, прописанные их семейным врачом, а 7 (6,6 %) — травы или биодобавки. Пятеро (4,7 %) прибегли бы к помощи психолога, еще 5 (4,7 %) — к физическим тренировкам и 3 (2,8 %) — к препаратам, назначенным психиатром. Средняя оценка по анкете скрининга депрессии PHQ-9 была 7,6. В то же время, 10 человек получили по этой шкале 15 баллов или более (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика выборки (n=109)

| Переменная | Число | Средняя | Стандартное отклонение | Диапазон значений |
|---|-------|---------|------------------------|-------------------|
| Возраст | 96 | 69,11 | 7,01 | 60–88 |
| Суммарное количество заболеваний | 103 | 3,30 | 1,70 | 0–8 |
| Переменная (количество наблюдений) | | N | % | |
| <i>Пол (95)</i> | | | | |
| Мужской | | 32 | 33,7 | |
| <i>Семейное положение (101)</i> | | | | |
| Холост (не замужем) | | 7 | 6,9 | |
| Женат (замужем) | | 37 | 36,6 | |
| Разведен(а) | | 20 | 19,8 | |
| Вдовец(а) | | 35 | 34,7 | |
| В браке, живем раздельно | | 2 | 2,0 | |
| <i>Занятость (101)</i> | | | | |
| Работает | | 17 | 16,8 | |
| Не работает | | 9 | 8,9 | |
| На пенсии | | 70 | 69,3 | |
| Домохозяйка | | 1 | 1,0 | |
| Инвалид | | 4 | 4,0 | |
| <i>Образование (97)</i> | | | | |
| <12 лет | | 24 | 24,7 | |
| 12 лет...<16 лет | | 51 | 52,6 | |
| ≥16 лет | | 22 | 22,7 | |
| <i>Посещение врача в течение предшествующих 3 мес, количество (100)</i> | | | | |
| Ни одного | | 11 | 11,0 | |
| 1–3 | | 60 | 60,0 | |
| 4–6 | | 23 | 23,0 | |
| >6 | | 6 | 6,0 | |

Более 40 % участников имеют или имели 4 или более заболеваний, диагностированных врачами: ИБС, стенокардия (70 %), артериальная гипертензия (61 %), артрит (41 %), сердечная недостаточность (31 %), воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (30 %). Менее распространены были диабет (21 %), болезни почек (19 %), заболевания щитовидной железы (18 %) и язвенная болезнь желудка (11 %).

Симптомы депрессии у респондентов ассоциировались с более низкой самооценкой здоровья, более низким образовательным уровнем и необходимостью оплаты расходов на лечение родственниками. Убеждение, что депрессия — это заболевание, которое может контролировать сам пациент,

Окончание табл. 1

| Переменная (количество наблюдений) | N | % | | |
|--|-------|---------|------------------------|-------------------|
| <i>Религиозные верования (95)</i> | | | | |
| Сильные | 6 | 6,3 | | |
| Средние | 46 | 48,4 | | |
| Слабые | 19 | 20,0 | | |
| Нет | 24 | 25,3 | | |
| <i>Присутствие на службе в церкви (97)</i> | | | | |
| Очень редко | 43 | 44,3 | | |
| 1–2 раза в год | 36 | 37,1 | | |
| 1–2 раза в месяц | 11 | 11,3 | | |
| 1 раз в неделю | 7 | 7,2 | | |
| <i>Самооценка здоровья (96)</i> | | | | |
| Отличное | 0 | 0,0 | | |
| Очень хорошее | 2 | 2,1 | | |
| Хорошее | 54 | 56,3 | | |
| Плохое | 37 | 38,5 | | |
| Очень плохое | 3 | 3,1 | | |
| <i>Депрессия в прошлом (101)</i> | | | | |
| Да | 5 | 5,0 | | |
| Нет | 96 | 95,0 | | |
| <i>Депрессия была диагностирована врачом (5)</i> | | | | |
| Да | 3 | 60,0 | | |
| Нет | 2 | 40,0 | | |
| Переменная | Число | Средняя | Стандартное отклонение | Диапазон значений |
| PHQ-9 | 96 | 7,63 | 5,48 | 0–27 |
| 0–4 | 34 | – | – | – |
| 5–14 | 52 | – | – | – |
| 15 или > | 10 | – | – | – |

Симптомы депрессии*

| Переменная | F** | t*** | p |
|---|-------|--------|-------|
| Социально-демографическая | | | |
| низкая оценка своего здоровья | 7,875 | – | 0 |
| низкий уровень образования | 3,015 | – | 0,054 |
| оплата медицинских услуг осуществляется родственниками | – | 2,017 | 0,047 |
| родственники не участвуют в оплате расходов на медицинские услуги | – | –2,873 | 0,008 |
| Отношение | | | |
| депрессия — это заболевание | 5,854 | – | 0,005 |
| я могу справиться с депрессией самостоятельно | 6,818 | – | 0,002 |

* Симптомы депрессии оценивали по шкале PHQ-9

** ANOVA (дисперсионный анализ)

*** t-тест

ассоциировалось с более высокой суммой баллов по шкале PHQ-9 (табл. 2). Одна треть (29,5 %) участников имела суммарную оценку 10 баллов и более, а 9 (8,6 %) из них сообщили, что симптомы депрессии крайне затрудняют их повседневное существование.

В целом, опрошенные согласились с утверждениями, что депрессия — это заболевание, что врачи должны спрашивать пациентов о наличии ее симптомов и что депрессия может быть вызвана каким-либо жизненным событием и демонстрирует слабость личности (табл. 3). Они также согласились с утверждением, что депрессия требует лечения, в то же время считая, что могут справиться самостоятельно, и были склонны верить, что состояние больного с депрессией может улучшиться и без лечения (см. табл. 3). В целом, респонденты думали, что не смогут оплатить лечение и будут обсуждать его с членами семьи (см. табл. 3).

Если бы им был поставлен диагноз «депрессия», то участники предпочли бы назначение препаратов и консультирование психолога, в меньшей степени собираясь использовать молитву и медитации, травы и увеличение потребления алкоголя как способы лечения (табл. 4).

В табл. 5 показаны все результаты пошаговой линейной регрессии для каждого из семи вариантов лечения. Переменная «согласен, что депрессия — заболевание» ассоциировалась с более частым желанием получать препараты от врача первичной помощи, использовать консультирование, следовать рекомендациям врача и увеличить употребление алкоголя как способ лечения. Желание обсуждать лечение с семьей чаще ассоциировалось с вероятностью получать лечение психиатра, использо-

вания молитв и трав в качестве лечения. Если же участники считали, что не могут оплатить лечение, то они были более склонны не следовать рекомендациям врача, зато считали возможным использовать травы или пищевые добавки.

Насколько нам известно, это первое исследование отношения пожилых пациентов к депрессии и ее лечению в России. Большинство их рассматривают депрессию как заболевание, требующее лечения и наблюдения либо психиатра, либо семейного врача с использованием препаратов и психологического консультирования. В то же время, наши участники отметили потенциальные препятствия для эффективного лечения. Многие пациенты выразили беспокойство, что не смогут оплатить лечение, его неудобство, унижительный характер, побочные эффекты. Большинство пациентов подчеркнули, что если им потребуется лечение, они будут обсуждать его с родственниками, и утверждали, что не смогут позволить себе лечиться.

Доля большой депрессии в этой когорте пожилых пациентов с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний в соответствии со скринингом по диагностической анкете PHQ-9 составила 9,6 %, а малой — 14,3 %. Эти цифры меньше, чем полученные в предыдущих исследованиях по распространенности депрессии в России [1, 12]. Одно из возможных объяснений данного расхождения заключается в различном образовательном уровне изучаемых популяций. В исследовании М. Vobak (1999) увеличение частоты депрессии ассоциировалось с более высоким образовательным уровнем пациентов. В нашей выборке симптомы депрессии, наоборот, ассоциировались с более низким образовательным уровнем участни-

Отношение респондентов к депрессии, её лечению, а также к обстоятельствам, которые препятствуют лечению

| Депрессия | Число наблюдений | Среднее значение* | Стандартное отклонение среднего |
|---|------------------|-------------------|---------------------------------|
| Депрессия — это заболевание | 71 | 3,08 | 0,98 |
| Депрессия — это черта характера | 67 | 2,73 | 1,00 |
| Депрессия — это проявление слабости человека | 66 | 3,06 | 0,99 |
| Врачи должны опрашивать пациента для выявления депрессии | 58 | 3,28 | 0,74 |
| Депрессия — это нормальное проявление старения человека | 68 | 2,91 | 1,08 |
| Депрессия является следствием какого-то события в жизни человека | 75 | 3,29 | 0,84 |
| Лечение | | | |
| Депрессию необходимо лечить | 75 | 3,20 | 0,85 |
| Депрессия проходит без лечения | 58 | 2,83 | 1,09 |
| Лечиться от психических заболеваний унижительно | 64 | 2,39 | 1,20 |
| Принимая лекарства, я бы ощущал(а) себя больным | 62 | 2,82 | 0,98 |
| Я могу контролировать свое состояние сам(а) | 74 | 3,01 | 0,99 |
| Прием лекарств мне бы не помог | 44 | 2,80 | 1,17 |
| Обстоятельства, препятствующие лечению | | | |
| Я бы не смог(ла) оплатить лечение | 52 | 3,02 | 0,87 |
| Я бы не смог(ла) прийти в больницу или посетить клинику, чтобы получать лечение | 65 | 2,66 | 1,00 |
| Моя семья не захочет, чтобы я лечился (лечилась) | 56 | 2,52 | 1,08 |
| Я не хочу лечиться из-за моего возраста | 64 | 2,42 | 1,00 |
| Мой образ жизни не позволил бы мне лечиться | 59 | 2,61 | 1,13 |
| Я бы не хотел(а) получать лечение, так как у меня много других проблем со здоровьем | 66 | 2,59 | 1,12 |
| Я бы обсудил(а) лечение с членами семьи | 61 | 2,98 | 0,94 |

* Шкала 1–4, где 1 — совершенно не согласен и 4 — полностью согласен

Приемлемость разных вариантов лечения

| Переменная исходов | Число наблюдений | Среднее значение* | Стандартное отклонение среднего |
|--|------------------|-------------------|---------------------------------|
| Я принимал(а) бы лекарства, назначенные врачом поликлиники | 70 | 3,06 | 0,88 |
| Я принимал(а) бы лекарства, назначенные моим психиатром | 58 | 3,21 | 0,81 |
| Я пошел(а) бы на консультацию психолога | 62 | 3,02 | 0,95 |
| Я соблюдал(а) бы рекомендации моего врача | 70 | 3,34 | 0,80 |
| Я использовал(а) бы молитву или медитацию в качестве лечения | 66 | 2,52 | 1,06 |
| Я лечился(ась) бы травами и разными пищевыми добавками | 64 | 2,80 | 0,96 |
| Я увеличил(а) бы количество употребляемого алкоголя | 68 | 2,25 | 1,31 |

*Шкала 1–4, где 1 — совершенно не согласен и 4 — полностью согласен

ков. Однако М. Вобак и соавт. использовали опросник CES-D для скрининга депрессии, а исследуемая популяция была, в среднем, моложе (средний возраст 56 лет). В Чехии и Польше частота депрессии у лиц с более низким уровнем образования была выше, так же как и в нашем исследовании [7]. Характеристика участников на Северо-Западе России может быть больше похожа на таковую населения стран Восточной Европы, чем жителей Новосибирска, расположенного на юге Сибири.

Другое объяснение низкой распространенности депрессии, установленной в нашем исследовании, может заключаться в наличии среди наших участников уже леченых больных. Среди тех, кому в соответствии с анкетой не был установлен диагноз большой депрессии, почти 13% сообщили о ее медикаментозном лечении. Поэтому можно предположить, что распространенность симптомов была бы выше, если бы эти пациенты не лечились. Более того, некоторые (4%) использовали физические тренировки или растительные добавки (6%) для контроля их депрессивных симптомов, а еще 4% прибегали к психологическому консультированию. Лечение могло быть назначено семейным врачом как часть комплексной терапии сердечно-сосудистых или других хронических заболеваний.

Ответы пациентов демонстрируют высокую степень доверия врачам и, в то же время, существование такого препятствия, как недоступность лечения. Результаты предыдущих исследований последовательно подчеркивают низкий уровень доверия медицинскому персоналу и степени его квалификации (14,1%). В то же время, в этих исследованиях наблюдалась постоянная положительная корреляция между низким уровнем материального благосостояния и редким обращением за медицинской помощью. Разница между группами с разным уровнем дохода была почти четырехкратная [2].

Стоимость лечения остается проблемой для пациентов с депрессией в Санкт-Петербурге. Десять лет назад авторы исследования «Длительное изучение исходов депрессии» (Longitudinal Investigation of Depression Outcomes) сообщали, что 75% участников от 18 до 75 лет в Санкт-Петербурге не могут позволить себе лечение депрессии [12]. Пожилые участники в нашем исследовании через десять лет подтвердили эти результаты. В то же время, в связи с существующей возможностью получения бесплатных препаратов это препятствие является только потенциальным и не столь актуальным. Нельзя исключить, что пациенты либо не осведомлены о такой возможности, либо не верят в стабильность

бесплатного лекарственного обеспечения. Желание респондентов использовать медицинскую помощь в контроле над депрессией затрудняет объяснение высокой доли положительных ответов о возможности справиться с ней самостоятельно. Вполне вероятно, что опрошенные нами пожилые пациенты предпочитают использовать все варианты шаг за шагом: сначала попробовать самолечение, а затем уже обращаться к врачу. В существующих публикациях об использовании медицинской помощи в России сообщалось, что из тех, кто не может оплатить расходы на медицинскую помощь, 46,9% предпочитают самолечение, а 26,8% покупают препараты без назначения врача, довольствуясь рекомендацией провизора [2].

Обнаруженное нами желание лиц с более высоким уровнем образования обращаться за помощью к специалисту соотносится с ранее опубликованными результатами изучения поведения населения России в использовании ресурсов здравоохранения [2].

Намерение некоторых пациентов использовать алкоголь в качестве альтернативы медикаментозному лечению депрессии является важным показателем необходимости скрининга депрессии и оценки употребления алкоголя среди посетителей Центра семейной медицины МАПО.

Необходимо упомянуть некоторые ограничения нашего исследования. В нем использовалась так называемая «выборка согласия», включавшая только посетителей Центра семейной медицины, согласившихся участвовать в опросе. Это заведомо предполагает высокий уровень следования рекомендациям врача. Тем не менее, подобный характер выборки соответствует целям нашего исследования и, в то же время, может объяснить расхождение между представленными находками и данными популяционных исследований [1]. Полученные результаты могут быть распространены только на тех пациентов, кто смог посетить Центр, и исключают больных с ограниченной способностью к передвижению. Кроме того, Центр семейной медицины является учебной базой кафедры семейной медицины МАПО. Другим ограничением является сравнительно небольшой объем выборки, из которой только 60–70% опрошенных полностью ответили на все вопросы анкеты. Необходимы более крупные исследования разнообразных российских популяций пациентов для подтверждения наших результатов.

Учитывая ассоциацию между симптомами депрессии, низкой самооценкой здоровья, низким

Предикторы намерений респондентов в отношении лечения депрессии, результаты пошагового регрессионного анализа

| Приемлемый вариант лечения и его предиктор | Коэффициент регрессии | Стандартная ошибка | T | p |
|--|-----------------------|--------------------|-------|--------|
| <i>Прием препаратов, назначенных врачом (R²=0,23)</i> | | | | |
| Убеждение, что депрессия — это заболевание | 0,44 | 0,16 | 2,71 | 0,0122 |
| <i>Прием препаратов, назначенных психиатром (R²=0,51)</i> | | | | |
| Высокий уровень образования | 0,39 | 0,18 | 2,22 | 0,0385 |
| Убеждение, что депрессию необходимо лечить | 0,34 | 0,17 | 2,06 | 0,0529 |
| Намерение обсуждать план лечения с членами семьи | 0,32 | 0,14 | 2,27 | 0,0343 |
| <i>Консультация психолога (R²=0,44)</i> | | | | |
| Более высокая оценка состояния своего здоровья | 0,52 | 0,28 | 1,84 | 0,0791 |
| Убеждение, что депрессия — это заболевание | 0,65 | 0,17 | 3,95 | 0,0006 |
| <i>Соблюдение рекомендаций своего врача (R²=0,47)</i> | | | | |
| Убеждение, что депрессия — это заболевание | 0,36 | 0,14 | 2,47 | 0,0208 |
| Опасение, что оплатить лечение невозможно | -0,48 | 0,19 | -2,49 | 0,0200 |
| Убеждение, что с депрессией возможно справиться самостоятельно | 0,41 | 0,19 | 2,21 | 0,0366 |
| <i>Использование молитв и медитации (R²=0,31)</i> | | | | |
| Обсудил(а) бы лечение с семьей | 0,60 | 0,15 | 3,96 | 0,0004 |
| <i>Использование трав и пищевых добавок (R²=0,56)</i> | | | | |
| Убеждение, что депрессию необходимо лечить | 0,43 | 0,17 | 2,49 | 0,0197 |
| Опасение, что оплатить лечение невозможно | 0,31 | 0,17 | 1,79 | 0,0853 |
| Намерение обсуждать план лечения с членами семьи | 0,45 | 0,14 | 3,11 | 0,0046 |
| <i>Увеличение употребления алкоголя (R²=0,38)</i> | | | | |
| Депрессия — это заболевание | 0,89 | 0,21 | 4,23 | 0,0002 |

уровнем образования и оплатой родственниками расходов на медицинскую помощь, мы можем предположить, что скрининговые программы по раннему выявлению депрессии среди пациентов амбулаторных медицинских учреждений будут способствовать своевременному направлению к специалисту и назначению (в необходимых случаях) лечения. Такой подход поможет избежать самолечения, включающего употребление алкоголя, и улучшить использование бесплатного лечения антидепрессантами.

Выводы

Большинство опрошенных рассматривают депрессию как заболевание, требующее лечения. Тем не менее, многие пациенты упоминали как препятствие невозможность оплатить лечение и выражали намерение использовать самолечение, включая, в некоторых случаях, употребление алкоголя. Эти результаты подтверждают необходимость ранней идентификации симптомов депрессии среди пожи-

лых пациентов для эффективного управления ситуацией. Полное внедрение семейных врачей в систему оказания психиатрической помощи (лечения ментальных проблем) может привести к раннему обнаружению депрессии у пожилых людей.

Литература

1. Averina M., Nilssen O., Brenn T. et al. Social and lifestyle determinants of depression, anxiety, sleeping disorders and self-evaluated quality of life in Russia // Soc. Psychiat. Psychiat. Epidem. 2005. № 40. P. 511–518.
2. Balabanova D., McKee M., Pomerleau J. et al. Health service utilization in the former Soviet Union: evidence from eight countries // Hlth Service Res. 2004. Vol. 39. № 6 (Pt 2). P. 1927–1950.
3. Bayliss E. A., Ellis J. L., Steiner J. F. Barriers to self-management and quality-of-life outcomes in seniors with multi morbidities // Ann. Fam. Med. 2007. № 5. P. 395–402.
4. Bland R. C. Epidemiology of affective disorders: a review // Canad. J. Psychiat. 1997. Vol. 42. № 4. P. 367–377.
5. Blazer D. G. Depression in late life: Review and commentary // J. Geront. (Med. Sci.). 2003. № 58A. M. 249–265.
6. Blazer D. G. How do you feel about...?: Health outcomes in late life and self-perceptions of health and well-being // Gerontologist. 2008. № 4. P. 415–422.

7. Bobak M., Pikhart H., Pajak A. et al. Depressive symptoms in urban population samples in Russia, Poland and the Czech Republic // *Brit. J. Psychiat.* 2006. № 188. P. 359–365.
8. Givens J. L., Datto C. J., Ruckdeschel K. et al. Older patients' aversion to antidepressants. A qualitative study // *J. Gen. Int. Med.* 2006. Vol. 21. № 2. P. 146–151.
9. Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. W. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure // *J. Gen. Int. Med.* 2001. Vol. 16. № 9. P. 606–613.
10. Licht-Strunk E., Van Marwijk H. W., Hoekstra T. et al. Outcome of depression in later life in primary care: longitudinal cohort study with three years' follow-up // *BMJ.* 2009. Feb 2. 338. a.3079.
11. Royall D. R., Schillerstrom J. E., Piper P. K., Chiodo L. K. Depression and mortality in elders referred for geriatric psychiatric consultation // *JAM. Med. Dir. Ass.* 2007. Vol. 8. № 5. P. 318–321.
12. Simon G. E., Fleck M., Lucas R., Bushnell D. M. (LIDO Group). Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study // *Amer. J. Psychiat.* 2004. Vol. 161. № 9. P. 1626–1634.
13. Sirey J. A., Bruce M. L., Alexopoulos G. S. et al. Perceived stigma as a predictor of treatment discontinuation in young and older outpatients with depression // *Amer. J. Psychiat.* 2001. № 158. P. 479.
14. Spitzer R., Kroenke K., Williams J. B. W. et al. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD.: The PHQ primary care study // *J.A.M.A.* 1999. Vol. 282. № 18. P. 1737–1744.
15. Srinivasan J., Cohen N. L., Parikh S. V. Patient attitudes regarding causes of depression: implications for psychoeducation // *Canad. J. Psychiat.* 2003. Vol. 48. № 7. P. 493–495.
16. Weich S., Morgan L., King M. et al. Attitudes to depression and its treatment in primary care // *Psychol. Med.* 2007. № 37. P. 1239–1248.
17. Zivin K., Kales H. C. Adherence to depression treatment in older adults: a narrative review // *Drugs Aging.* 2008. Vol. 25. № 7. P. 559–571.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 249–256

G. J. Jogerst¹, E. V. Frolova², T. A. Dubikaytis²

LATE-LIFE DEPRESSION: PERCEPTIONS OF OLDER ADULTS IN ST. PETERSBURG

¹University of Iowa, Roy J. and Lucille Carver College of Medicine, Department of Family Medicine, 200 Hawkins Drive, 01106 PFP, Iowa City, Iowa 52242-1097, USA; e-mail: gerald-jogerst@uiowa.edu;

²St. Petersburg Medical Academy for postgraduate studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg, 193015; e-mail: efrolovamd@yandex.ru

This cross-sectional cohort study describes older patients' perceptions about depression and characteristics associated with acceptance of treatments. The majority of the 109 respondents consider depression as disease, which should be treated. Many patients cited affordability as an obstacle and considered self-treatment options including alcohol intake for depression control.

Key words: late-life depression, patients' attitudes, treatment's acceptance

Г. П. Котельников¹, В. Ф. Пятин¹, С. В. Булгакова², И. В. Широлапов¹

РАВНОУСКОРЕННЫЙ ТРЕНИНГ УВЕЛИЧИВАЕТ МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И СЫВОРОТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ ОСТЕОКАЛЬЦИНА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; ² Клиники Самарского государственного медицинского университета, 443079 Самара, пр. Карла Маркса, 165-Б; e-mail: ishirolapov@mail.ru

Изучено морфофункциональное состояние костной ткани в условиях медикаментозного (антирезорбтивная терапия) и немедикаментозного (равноускоренный тренинг) способов воздействия на костный метаболизм у женщин пожилого возраста с постменопаузальным остеопорозом. В группе женщин, принимавших в течение 24 нед препараты антирезорбтивной терапии, минеральная плотность бедренной кости возросла в среднем на 2,01%. Через 24 нед в группе женщин, тренирующихся только по программе равноускоренного тренинга, этот показатель увеличился, в среднем, на 1,56%. Установлено, что остеогенный эффект равноускоренного тренинга у женщин пожилого возраста обусловлен стимуляцией процессов формирования костной ткани, что выражается в увеличении сывороточной концентрации маркера костеобразования остеокальцина.

Ключевые слова: равноускоренный тренинг, интенсивная проприоцептивная стимуляция, остеопороз, антирезорбтивная терапия

В настоящее время ввиду возросшего внимания к проблеме остеопороза продолжается поиск методов комбинированного воздействия на патогенез снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и возникновения остеопоротических переломов, которые способствовали бы увеличению костной массы и одновременно восстанавливали функциональные показатели мышечной ткани [1, 11]. Большинство научных работ посвящено исследованию действия лекарственных препаратов разных групп на морфофункциональное состояние костной ткани и профилактику переломов, а также дальнейшему поиску таких средств [1]. С другой стороны, известно, что физические упражнения являются практически единственным методом, позволяющим позитивно воздействовать одновременно на поддержание МПКТ, увеличение мышечной силы и улучшение координации движений у человека [5, 6].

В настоящее время научный интерес в физиологии движений актуализирован на применении в физическом развитии человека и реабилитации физиологических функций равноускоренного тренинга, где основным фактором воздействия на нейромышечную систему является ускорение [2, 3, 19, 20]. Активация проприоцептивного аппарата в условиях равноускоренного тренинга (синоним — вибрационная физическая нагрузка) вызывает местные и системные ответы в организме человека [2–4]. Показана высокая эффективность данного тренинга в спорте высоких достижений, в восстановительной медицине и геронтологической практике, включая реабилитацию двигательных расстройств при болезни Паркинсона, рассеянном склерозе и у людей с инсультом в анамнезе, лечение возрастной мышечной гипотрофии и восстановление пациентов после длительного пребывания на больничной койке.

На модели животных было установлено, что вибрационное воздействие обладает значительным остеогенным эффектом [14]. В работе S. Verschueren и соавт. (2004) [20] впервые был показан эффект увеличения МПКТ у женщин пожилого возраста в условиях равноускоренного тренинга. Однако в работе этих авторов влияние равноускоренного тренинга на процессы костного ремоделирования исследовалось без сравнительного анализа с применением антирезорбтивных препаратов, и авторы не выявили у испытуемых увеличения сывороточной концентрации специфических маркеров метаболизма костной ткани.

Целью настоящего исследования было изучение морфофункционального состояния костной ткани в условиях медикаментозного (антирезорб-

тивная терапия) и немедикаментозного (равноускоренный тренинг) способов воздействия на костный метаболизм у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование процессов костного ремоделирования проведено в трех группах испытуемых: 1-я — равноускоренного тренинга (20 женщин пожилого возраста, 65 ± 4 года); 2-я — антирезорбтивной терапии (20 женщин пожилого возраста, 67 ± 5 лет) и 3-я (контрольная) — морфофункционального состояния костной ткани (20 женщин пожилого возраста, 66 ± 4 года). Испытуемые 2-й группы принимали алендроновую кислоту в дозе 70 мг 1 раз/нед в сочетании с препаратами кальция (1 000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут) в течение 24 нед. Испытуемые 3-й группы принимали только препараты кальция (1 000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут) в течение 24 нед.

В работе применяли методику равноускоренного тренинга с использованием тренажера «Power Plate» (Голландия). Испытуемые в течение 24 нед выполняли 15 статических силовых упражнений на мышцы верхних и, преимущественно, нижних конечностей. Интенсивность равноускоренной нагрузки увеличивалась по ходу программы согласно принципу прогрессии [19]. Частота трехмерных движений платформы тренажера возрастала с 30 до 40 Гц при амплитуде вертикальных колебаний 2 мм. Тренинг проводили 3 раза в неделю с интервалами отдыха 48 ч между сессиями. Продолжительность одной тренировочной сессии составляла 30 мин, включая время на выполнение упражнений (30–45 с), период отдыха между упражнениями (30–60 с), а также разминку и восстановление.

Материалом исследования сывороточной концентрации общего кальция и фосфора и маркеров костного ремоделирования (остеокальцин и

Показатели морфофункционального состояния костной ткани у женщин пожилого возраста до начала (0 мес), через 3 и 6 мес исследования ($M \pm m$)

| Период исследования показателей | Группы | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| | 1-я, n=20 | 2-я, n=20 | 3-я, n=20 |
| <i>Уровень фосфора в сыворотке крови, ммоль/л</i> | | | |
| 0 мес | 1,20±0,05 | 1,17±0,05 | 1,17±0,05 |
| 3 мес | 1,22±0,04 | 1,21±0,06 | 1,20±0,03 |
| 6 мес | 1,20±0,03 | 1,19±0,1 | 1,20±0,04 |
| <i>Уровень кальция в сыворотке крови, ммоль/л</i> | | | |
| 0 мес | 2,35±0,06 | 2,36±0,06 | 2,33±0,09 |
| 3 мес | 2,39±0,06 | 2,24±0,05 | 2,30±0,06 |
| 6 мес | 2,38±0,05 | 2,30±0,05 | 2,37±0,05 |
| <i>Уровень остеокальцина в сыворотке крови, нг/мл</i> | | | |
| 0 мес | 21,80±2,27 | 24,56±2,01 | 20,67±2,62 |
| 3 мес | 30,76±1,95 ^{2*} | 24,90±1,43 | 21,42±1,78 |
| 6 мес | 32,70±2,61 ^{2*,3*} | 18,92±1,18 | 21,76±2,27 |
| <i>Уровень β-CrossLaps (C-телопептид) в сыворотке крови, нг/мл</i> | | | |
| 0 мес | 0,376±0,06 | 0,432±0,062 | 0,414±0,038 |
| 3 мес | 0,422±0,023 | 0,315±0,026 ^{1*} | 0,346±0,032 |
| 6 мес | 0,418±0,036 | 0,228±0,014 ^{1*,3*} | 0,381±0,027 |
| <i>Минеральная плотность бедренной кости, г/см²</i> | | | |
| 0 мес | 0,7367±0,0134 | 0,7354±0,0066 | 0,7262±0,0105 |
| 6 мес | 0,7482±0,0137 ^{1*} | 0,7509±0,0069 ^{1*} | 0,7267±0,0071 |

^{1*} $p < 0,05$ для исследуемого показателя относительно исходного значения

^{2*} $p < 0,01$ для исследуемого показателя относительно исходного значения

^{3*} $p < 0,05$ для различий между группами исследования

β -CrossLaps) у женщин пожилого возраста служила венозная кровь. Протокол исследования включал три этапа: забор материала перед выполнением программы исследования, через 12 и 24 нед. Промежуток времени от тренировочной сессии до забора крови на исследование составлял 24 ч. МПКТ бедренной кости у пациентов всех трех групп определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре «Norland XR-46» (США).

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью пакета прикладных программ «StatPlus» (США). Статистически значимыми изменения средних величин считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании установлено, что содержание кальция и фосфора в сыворотке крови у женщин трех групп не изменялось по ходу 24-недельной программы исследования (таблица).

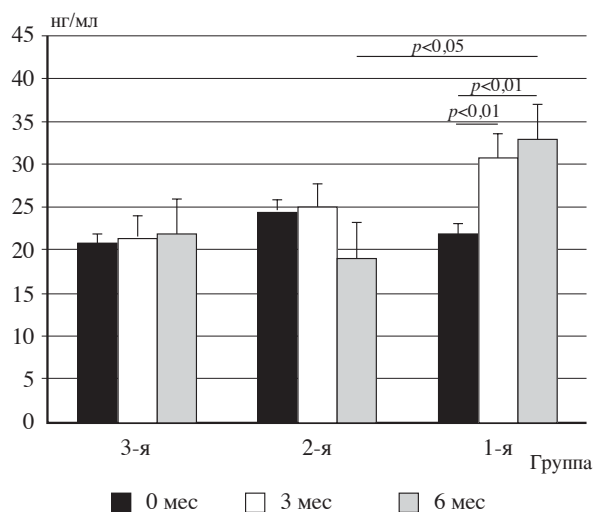
В 1-й и 2-й группах выявлено достоверное увеличение МПКТ бедренной кости. В частности, к концу исследования у испытуемых 1-й и 2-й групп прирост МПКТ бедренной кости составил 1,56 и 2,01 %, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). У женщин 3-й группы за этот период МПКТ бедренной кости практически не изменялась.

В исследовании установлено, что у женщин 1-й группы через 12 нед произошло увеличение сывороточной концентрации маркера формирования костной ткани остеокальцина на 41 %. В последующие 12 нед сывороточные уровни остеокальцина в этой группе возрастали в меньшей степени, и к концу программы этот показатель в среднем равнялся 32,7 нг/мл (рисунок). Это составляло прирост на 50 % по сравнению с начальным значением остеокальцина в сыворотке крови у женщин пожилого возраста ($p < 0,05$). У испытуемых из 2-й группы было отмечено некоторое снижение уровня остеокальцина в сыворотке крови к концу исследования. Различия между 1-й и 2-й группами по этому показателю в конце исследования было достоверным ($p < 0,05$). У женщин 3-й группы сывороточная концентрация остеокальцина достоверно не изменялась.

В исследовании выявлено незначительное увеличение сывороточной концентрации маркера резорбции костной ткани β -CrossLaps в течение всей программы у женщин 1-й группы ($p > 0,05$). Во 2-й

группе показатель β -CrossLaps в сыворотке достоверно снизился на 27 % через 12 нед и на 47 % — через 24 нед от начала исследования по сравнению со стартовым уровнем ($p < 0,05$). Различия между этими группами в конце исследования было достоверным ($p < 0,05$). У женщин 3-й группы не выявлено изменений по величине β -CrossLaps в сыворотке крови.

Увеличение МПКТ под воздействием физической нагрузки свидетельствует о том, что мышечные сокращения и продольная механическая нагрузка на кость активируют процессы ремоделирования костной ткани у лиц пожилого возраста [10, 13, 14]. В исследовании S. Verschueren и соавт. (2004) [20] технология равноускоренного тренинга была применена для восстановления показателей МПКТ у женщин в периоде постменопаузы. Было показано, что после 24-недельной программы тренинга у испытуемых МПКТ бедренной кости увеличилась в среднем на 0,95 %. Однако в плаз-



Сывороточный уровень остеокальцина у пожилых женщин трех групп

Значение $p < 0,05$ показывает, что сывороточные уровни остеокальцина на этапе исследования 6 мес достоверно ($p < 0,05$) отличались между 1-й и 2-й группами (сравнивает столбец 3 гистограммы 1-я и столбец 3 гистограммы 2-я).

Значение $p < 0,01$ в первом случае показывает, что сывороточный уровень остеокальцина у женщин из 1-й группы через 3 мес исследования достоверно отличался от значения в начале исследования (сравнивает столбец 2 гистограммы 1-я и столбец 1 гистограммы 1-я).

Значение $p < 0,01$ во втором случае показывает, что сывороточный уровень остеокальцина у женщин из 1-й группы через 6 мес исследования достоверно отличался от значения в начале исследования (сравнивает столбец 3 гистограммы 1-я и столбец 1 гистограммы 1-я).

ме крови авторами не было выявлено увеличение маркеров ремоделирования костной ткани. Можно предположить, что это связано с технологией вибрационного физического воздействия, а также с тем, что у испытуемых МПКТ была в пределах показателей остеопении, T -индекс пациентов был не ниже $-2,5$ [20]. Кроме того, в работе указанных авторов не проводилось сравнительное исследование влияния равноускоренного тренинга и антирезорбтивной терапии на состояние МПКТ. Из литературы известно, что у испытуемых молодого возраста, имеющих нормальную плотность костной ткани, тренинг ускорением не оказывает влияния на показатели МПКТ [17].

В нашем исследовании впервые применена технология равноускоренного тренинга у женщин пожилого возраста с установленным диагнозом постменопаузального остеопороза. Нами продемонстрировано, что 24-недельная программа равноускоренного тренинга, выполняемого по принципу прогрессии, вызывает прирост МПКТ бедренной кости и одновременное увеличение в сыворотке крови концентрации маркера формирования костной ткани — остеокальцина. В настоящей работе также показано, что равноускоренный тренинг достоверно не влияет на изменение уровней маркера резорбции костной ткани β -CrossLaps на протяжении всего исследования. Следовательно, такой тренинг вызывает увеличение МПКТ у женщин пожилого возраста, имеющих явления остеопороза, и, одновременно, незначительно активизирует процесс резорбции костной ткани, особенно к 12-й неделе после начала выполнения программы (см. таблицу). Как известно из литературных источников, баланс скорости процессов резорбции и формирования костной ткани отражает физиологический уровень регуляции ремоделирования МПКТ, в частности у лиц молодого возраста [17]. Напротив, у женщин 2-й группы уровни маркера резорбции костной ткани β -CrossLaps достоверно уменьшились к 3-му месяцу терапии, и эта тенденция сохранялась до 24-й недели исследования (см. таблицу). В работе Р. Гарнео и соавт. (2008) [8] также было выявлено снижение показателей резорбции костной ткани к 3-му месяцу терапии алендроновой кислотой. Результаты настоящего исследования указывают на то, что равноускоренный тренинг нормализует МПКТ в условиях восстановления баланса процессов ремоделирования и

резорбции костной ткани у женщин пожилого возраста.

Физический тренинг вызывает снижение скорости резорбции костной ткани и увеличение ее плотности пропорционально пиковой величине нагрузки [7, 10, 14, 18]. При равноускоренном тренинге величина ускорения платформы тренажера, на которой испытуемые выполняли программу упражнений, прогрессивно возрастала от 18 м/с^2 в начале исследования до $27,1 \text{ м/с}^2$ к 24-й неделе. Наряду с фактором ускорения, при равноускоренном тренинге у испытуемых происходит интенсивная стимуляция проприорецепторов скелетных мышц и активация процессов мышечного сокращения (30–40 сокращений в секунду). Указанные факторы (ускорение и интенсивное мышечное сокращение) посредством продольной нагрузки на кость и стимуляции тока жидкости в микроканалах кости при участии механосенсоров костной ткани — остеокластов — влияют на процесс остеогенеза [17].

Основными причинами, которые могут обуславливать ремоделирование костной ткани в условиях равноускоренного тренинга, являются относительно высокая частота сокращения скелетных мышц (30–40 Гц) и продольная механическая нагрузка на кость, вызванная действием фактора ускорения. По данным ряда авторов [13, 17, 21], эти факторы активируют остеокласты, как механосенсоры костной ткани и, как следствие, вызывают остеогенный эффект. Согласно данным литературы, существует два нагрузочных порога, контролирующих процессы моделирования—ремоделирования костной ткани [7, 15]. Принимая во внимание данную гипотезу, равноускоренный тренинг стимулирует остеогенез, усиливая механическую нагрузку, действующую на кость, сверх порога моделирования (1500–1600 микрострейн). В то время как нагрузка в 1 Гц должна превышать 1 000 микрострейн, чтобы стимулировать формирование костной ткани, нагрузке в 30 Гц достаточно воздействовать с силой 50 микрострейн, чтобы достигнуть таких же результатов [10, 12].

Механические стимулы при равноускоренном тренинге на опорно-двигательный аппарат человека могут воздействовать через ряд посредников, участвующих в процессах формирования и резорбции костной ткани. В частности, это может быть ингибирование экспрессии молекулы *RANKL*

или стимуляция экспрессии ее рецепторного антагониста *OPG*-остеопротегерина. Рецепторный активатор *NFκB*-лиганда, экспрессируясь на поверхности остеобластов, связывается со своим рецептором на предшественниках остеокластов и индуцирует процессы дифференцирования и созревания последних. Баланс между *RANKL* и *OPG* определяет характер остеокластогенеза [13, 14]. Другим фактором, реализующим остеогенные реакции организма женщин пожилого возраста при равноускоренном тренинге, может быть напряжение сдвига жидкостных токов в каналах кости. Активация тока жидкости в микроканалах кости вызывает деполяризацию мембраны остеокластов, которые, в свою очередь, стимулируют функцию остеобластов [9]. Ремоделирование костной ткани при равноускоренном тренинге может быть связано также с явлением стохастического резонанса. Стохастический резонанс способен увеличивать чувствительность разных механорецепторов организма, в том числе мышечных веретен. Работы *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют, что формирование кости в ответ на механическую нагрузку может увеличиваться при добавлении вибрационного воздействия к высокоинтенсивному режиму упражнений [12, 16]. В частности, в исследовании S. Tanaka и соавт. (2003) [16] остеогенный эффект физической нагрузки за счет фактора вибрационного воздействия увеличивался в 4 раза.

Антирезорбтивные препараты (в частности, бисфосфонаты) подавляют метаболизм костной ткани. Причем лекарственные средства являются эффективными при остеопорозе с высоким уровнем костного ремоделирования. Однако у женщин в поздней менопаузе уровень костного метаболизма снижен, и эффективность таких средств может быть ограничена. При этом, практически ни одна терапевтическая программа не планируется без препаратов кальция и витамина *D*, что обусловлено как гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных средств, так и профилактикой реактивного усиления костной резорбции после прекращения терапии антиостеопоротическими препаратами [1, 11]. Следует отметить, что в нашем исследовании женщины из группы равноускоренного тренинга выполняли только физическую нагрузку и не принимали антирезорбтивных препаратов.

Выводы

Таким образом, остеогенный эффект равноускоренного тренинга у женщин пожилого возраста обусловлен стимуляцией процессов формирования костной ткани и отсутствием значительных изменений показателей резорбции. Применение равноускоренного тренинга является эффективным немедикаментозным методом в клинической геронтологической практике для лечения и профилактики остеопороза у женщин пожилого возраста.

Литература

1. Котельников Г. П., Булгакова С. В. Системный остеопороз у пациентов пожилого и старческого возраста: Науч.-практич. пособие для врачей. Самара, 2008.
2. Пятин В. Ф., Широлапов И. В. Физическая нагрузка ускорением — расширение реабилитационных возможностей восстановительной медицины // Вестн. восстановительной мед. 2009. Вып. 29. № 1. С. 24–28.
3. Пятин В. Ф., Широлапов И. В., Никитин О. Л. Реабилитационные возможности вибрационной физической нагрузки в геронтологии // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 337–342.
4. Широлапов И. В. К вопросу о механизме немедикаментозной бронходилатации у людей молодого и пожилого возраста // Аспирантский вестн. Поволжья. 2009. № 3–4. С. 170–174.
5. Carter N., Kannus P., Khan K. Exercise in the prevention in older people // Sports Med. 2001. Vol. 31. P. 427–438.
6. Corrie H., Brooke-Wavell T., Mansfield T. A randomized controlled trial on the effects of whole body vibration on muscle power in older people at risk of falling // Osteoporos Int. 2007. Vol. 18 (Suppl. 3). P. 253.
7. Frost H. Bone development during childhood: Insights from a new paradigm // Pediat. Osteology. 1996. Vol. 3. P. 33–39.
8. Garnero P., Vergnaud P., Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis // Clin. Chem. 2008. Vol. 54. № 1. P. 188–196.
9. Hsieh Y., Turner C. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation // J. Bone Miner. Res. 2001. Vol. 16. P. 918–924.
10. Lanyon L. Using functional loading to influence bone mass and architecture: Objectives, mechanisms, and relationship with estrogene of the mechanically adaptive process in bone // Bone. 1996. Vol. 18. P. 37–43.
11. Miller P. D., McClung M., Macovei I. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // JBMR. 2005. Vol. 20. P. 1315–1332.
12. Qin Y., Rubin C., McLeod K. Nonlinear dependence of loading intensity and cycle number in the maintenance of bone mass and morphology // J. Orthop. Res. 1998. Vol. 16. P. 482–489.
13. Rubin C., Recker R., Cullen D., Ryaby J. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: A clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety // JBMR. 2004. Vol. 19. P. 343–351.
14. Rubin C., Turner S., Bain S. et al. Low mechanical signals strengthen long bones // Nature. 2001. Vol. 412. P. 603–604.

15. Schibl H., Ferretti J., Willnecker J. Noninvasive bone strength index as analysed by peripheral quantitative computed tomography // *Pediat. Osteology*. 1996. Vol. 1. P. 147–160.
16. Tanaka S., Turner C., Alam I. Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading // *Faseb J*. 2003. Vol. 17. P. 313–314.
17. Torvinen S., Kannus P., Sievanen H. et al. Effect of 8-month vertical whole body vibration on bone, muscle performance and body balance: a randomized controlled study // *JBMR*. 2003. Vol. 18. P. 876–884.
18. Turner C. H., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats // *JBMR*. 1995. Vol. 10. P. 1544–1549.
19. Van der Meer G., Zeinstra E., Tempelaars J., Hopson S. *Handbook of Acceleration Training*. Healthy Learning. CA, 2007.
20. Verschueren S., Roelants M., Delecluse C. et al. Effect of 6-month of whole body vibration training on hip density, muscle strength and postural control in postmenopausal women: a randomized control pilot study // *JBMR*. 2004. Vol. 19. P. 352–359.
21. Xie L., Jacobson J. M., Choi E. S. et al. Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton // *Bone*. 2006. Vol. 39. № 5. P. 1059–1066.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 257–262

G. P. Kotelnikov¹, V. F. Pyatin¹, S. V. Bulgakova², I. V. Shirolapov¹

WHOLE BODY VIBRATION (ACCELERATION) TRAINING INCREASES BONE MINERAL DENSITY AND SERUM LEVELS OF OSTEOCALCIN IN ELDERLY WOMEN

¹ Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; ² Clinics of Samara State Medical University, 165-B pr. K. Marksa, Samara 443079; e-mail: ishirolapov@mail.ru

Hip bone mineral density (BMD) and serum markers of bone turnover during drug (antiresorptic medicaments) and non-drug (acceleration training) therapy in elderly women suffering from postmenopausal osteoporosis has been investigated. The hip BMD measured in elderly women after a 24-week antiresorptic therapy (alendronate) and increased by 2,01%. 24-week acceleration training resulted in 1,56% benefit in hip BMD and also serum levels of osteocalcin (+50%, $p < 0,05$) significantly increased in postmenopausal women. We have determined that the osteogenic effect of acceleration training is mediated by stimulated bone formation. Our findings suggest that whole body vibration (acceleration) training may be a beneficial technique to prevent and treat osteoporosis.

Keywords: whole body vibration, acceleration training, muscle spindles' stimulation, osteoporosis, antiresorptic therapy

Л. В. Евстратова^{1,2}, А. Л. Арьев¹, А. Л. Азин³, Н. А. Овсянникова¹, Л. С. Козина²

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Марийский государственный университет, Марий Эл, Россия, 424001 Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

Проведено нейрофизиологическое обследование 41 участника ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Сравнение результатов визуального и автоматического анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у ликвидаторов и 30 здоровых пациентов показало, что наиболее общими особенностями первых являются дезорганизация α -ритма и усиление β -активности в сенсомоторной зоне коры. Для большинства ликвидаторов характерно усиление реакции усвоения ритма световых мельканий, ослабление неспецифического ответа и кожно-гальванической реакции в ответ на световой стимул. Сделано заключение о системном поражении ЦНС у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольных групп.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, нейрофизиологическая характеристика, ЦНС

Известно, что радиационное воздействие является фактором, ускоряющим старение [1, 3, 13]. В экспериментах установлена особенно высокая радиочувствительность коры головного мозга, ствола, вегетативных центров, гипоталамуса, зрительного, кожного и вестибулярного анализаторов [3, 4, 6–8, 12, 15]. Данные комплексного обследования ликвидаторов приводят исследователей к заключению об органической (или соматоорганической) природе заболевания с вероятным вовлечением в патогенез прогрессивного сосудистого процесса [11, 12, 14]. Как показали исследования, проведенные еще в 60-х гг. XX в., наиболее чувствительным методом обнаружения функциональных изменений в нервной системе человека является электроэнцефалограмма (ЭЭГ) [13].

ЭЭГ-исследование данного контингента больных свидетельствует об определенных нарушениях электрической активности головного мозга [5–8, 12], степень которых связана с дозой облучения [10, 11, 17]. Отмечается неоднородность картины ЭЭГ в виде двух противоположных по характеру

изменений — с усилением синхронизации α -ритма и ее ослаблением [5–8]. Вместе с тем, особенности изменения ЭЭГ у ликвидаторов старше 60 лет с сопутствующими неврологическими нарушениями и полиорганной соматической патологией изучены мало.

Целью настоящего исследования явилось проведение электрофизиологической оценки функционального состояния мозга и его реактивности у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС старшей возрастной группы.

Материалы и методы

Проанализированы результаты нейрофизиологических обследований 41 ликвидатора основной группы — мужчин от 50 до 70 лет, которые за общий срок пребывания в зоне катастрофы более 60 дней получили лучевую нагрузку в дозе 12–15 БЭР. Для сравнения учитывали результаты обследований 30 пациентов — мужчин контрольной группы соответствующего возраста, которые не участвовали в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживали на незагрязненных радионуклидами территориях и не имели профессионального контакта с ионизирующим излучением. Для анализа возрастных различий основная и контрольная группы в ходе исследования были поделены на две подгруппы. Таким образом, для решения поставленных задач все пациенты были распределены на четыре группы: 1-я ($n=21$) — пациенты старше 60 лет, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (средний возраст $66,33 \pm 6,79$ года); 2-я ($n=20$) — пациенты 50–59 лет, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (средний возраст

55,05±2,64 года); 3-я ($n=15$) — пациенты старше 60 лет, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (средний возраст 66,53±2,97 года); 4-я группа ($n=15$) — пациенты 50–59 лет, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (средний возраст 56,21±1,63 года).

Ликвидаторы достоверно чаще предъявляли жалобы, характерные для проявления энцефалопатии: головные боли, головокружения, снижение памяти и расстройств сна. Жалобы, предъявляемые ликвидаторами 50–59 лет, сопоставимы в количественном соотношении с жалобами пациентов контрольной группы старше 60 лет.

При анализе структуры неврологических расстройств были выявлены следующие закономерности. В возрастной группе ликвидаторов старше 60 лет наиболее часто выявлялась пирамидная симптоматика (81%) и симптоматика поражения черепно-мозговых нервов (76%), вегетативная симптоматика встречалась у 62% пациентов данной группы. В возрастной группе ликвидаторов 50–59 лет отмечали аналогичные изменения: симптоматика поражения черепно-мозговых нервов — у 60% исследуемых, пирамидная симптоматика — у 40% и вегетативная симптоматика — у 55% ликвидаторов.

У всех ликвидаторов, особенно в возрастной группе 50–59 лет, отмечено преобладание вегетативного синдрома по сравнению с пациентами контрольных групп. При этом клинические проявления вегетативного синдрома проявлялись в раздражении симпатического и в снижении функциональной активности парасимпатического отделов.

Всем исследуемым пациентам регистрировали ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с помощью 20-канальных электроэнцефалографов фирм «Потенциал» и «Нихон Коден». Электроды устанавливали по Международной системе 10–20 в затылочных, теменных, центральных, лобных и височных зонах. Референтными служили ипсилатеральные ушные электроды. Кроме ЭЭГ покоя, у всех испытуемых регистрировали ЭЭГ-реакцию усвоения ритма световых мельканий частотой 15 Гц, неспецифический вызванный ответ на свет в зоне вертекса, кожно-гальваническую реакцию на световой стимул по методу И. Р. Тарханова.

Полученные данные подвергали визуальному и автоматизированному анализу. Визуальный анализ состоял в оценке доминирующей активности, степени выраженности и пространственного

распределения основных ритмов, их амплитудно-частотной характеристики с последующей классификацией типов ЭЭГ. Визуально оценивали особенности реактивности. Для систематики клинко-электроэнцефалографических заключений использовали классификацию «ЭЭГ-Тезаурус», разработанную Л. Р. Зенковым в 1995 г. с учетом опыта и нормативов ведущих мировых центров электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии [9].

Автоматизированный анализ ЭЭГ включал вычисление и построение спектров мощности основных ритмов ЭЭГ каждого отведения, вычисленных с помощью Фурье-анализа для 10 четырехсекундных эпох ЭЭГ у каждого испытуемого, с последующим построением карт пространственного распределения спектральной плотности ритмов для основных диапазонов по поверхности скальпа.

Статистическую обработку полученных в процессе исследования данных выполняли с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Картина ЭЭГ-исследований пациентов была неоднородной. На основании визуального анализа мы выделили следующие наиболее часто встречающиеся варианты ЭЭГ (рис. 1).

У мужчин старше 60 лет встречались два основных типа изменений биоэлектрической активности головного мозга. Диффузные патологические изменения были выявлены у 8 ликвидаторов (40%) и у 11 пациентов контрольной группы (73%). Дисфункцию или поражение неспецифических срединных структур мозга наблюдали у 12 ликвидаторов (60%) и только у 4 пациентов контрольной группы (27%).

У пациентов старшего возраста контрольной группы в два раза чаще по сравнению с ликвидаторами встречались диффузные изменения биоэлектрической активности и дисфункция срединных неспецифических структур ($p<0,01$).

У 11 ликвидаторов 50–59 лет отмечалась дисфункция или поражение неспецифических срединных структур (58%). У пациентов соответствующей контрольной группы данный вид патологических изменений ЭЭГ не встречался. Условный вариант нормы выявлен только у пациентов контрольной группы — 8 человек (53,3%).

Диффузные патологические изменения ЭЭГ были зафиксированы у 8 ликвидаторов (42%) и у 7 пациентов контрольной группы (47%).

При интерпретации ЭЭГ установлено достоверное преобладание поражения неспецифических срединных структур у ликвидаторов ($p < 0,01$).

По Е. А. Жирмунской, дезорганизованный тип ЭЭГ связан с микроструктурными изменениями на уровне коры больших полушарий и с дисбалансом деятельности структур лимбико-ретикулярного комплекса. Это согласуется с данными литературы о диффузных гипометаболических очагах в коре и глубоких структурах мозга, выявленных методом однофоновой эмиссионной компьютерной томографии у ликвидаторов [2, 5–8].

Полученные результаты выявляют существенные отличия ЭЭГ ликвидаторов от ЭЭГ пациентов контрольных групп. Наиболее общими являются дезорганизация основного ритма и усиление β -активности в центрально-теменной зоне коры.

Изменения на ЭЭГ, наблюдаемые у ликвидаторов (усиление β -ритма, заостренных волн, преобладание дезорганизованного типа с сохраненным α -ритмом), сходны с изменениями при дисциркуляторной энцефалопатии [3, 4]. На вероятную сосудистую природу заболевания указывают и литературные данные [11, 12, 14].

Наиболее измененные ЭЭГ с локальным компонентом были выявлены только у 1 ликвидатора старше 60 лет и у 1 ликвидатора 50–59 лет. Локализация соответствовала, преимущественно, левосторонним лобным и лобно-височным отделам.

О повышенной заинтересованности левого полушария у ликвидаторов упоминают и другие авторы [5–8].

У всех ликвидаторов исследуемых возрастных групп удалось выявить изменения биоэлектрической активности различной степени выраженности (рис. 2).

У ликвидаторов старшего возраста преобладали умеренные изменения ЭЭГ — 61%, легкие изменения ЭЭГ встречались у 39% испытуемых. У пациентов старше 60 лет контрольной группы были выявлены только легкие (67%) и умеренные (33%) изменения ЭЭГ.

У 60% ликвидаторов 50–59 лет выявили легкие изменения биоэлектрической активности, у 40% — умеренные. У большинства пациентов 50–59 лет контрольной группы (53%) ЭЭГ соответствовала условному варианту нормы, у 47% изменения были легкими.

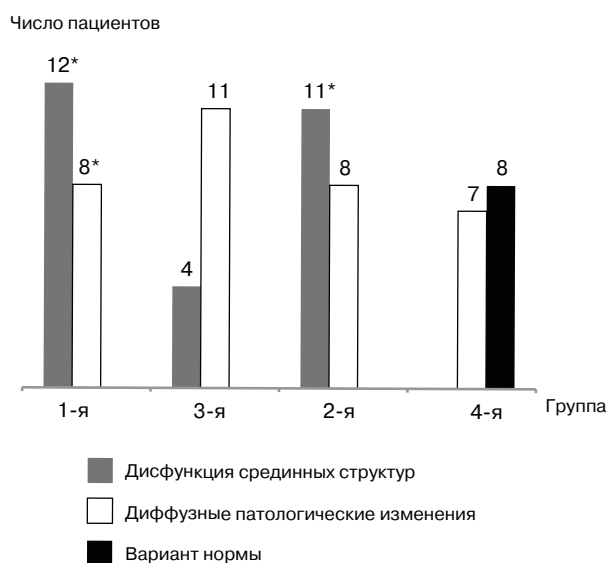


Рис. 1. Структура изменений ЭЭГ у пациентов исследуемых групп

Здесь и на рис. 2: * $p < 0,01$ при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе соответствующего возраста

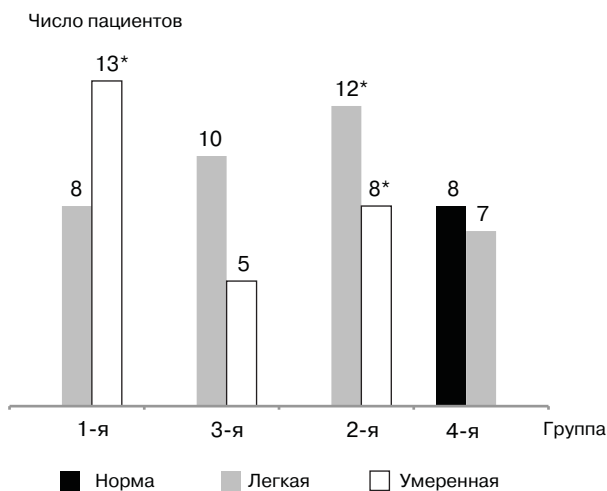


Рис. 2. Степень изменений ЭЭГ у пациентов исследуемых групп

Сопоставление характера ЭЭГ с клиническим и соматическим синдромами позволило показать корреляцию нарушений ЭЭГ с тяжестью состояния испытуемых. Клинически более легкие нарушения сопровождаются менее выраженными изменениями ЭЭГ, чем более тяжелые. Для первых более характерно усиление синхронизации α -ритма и его распространение на передние отделы коры, а также усиление пароксизмальных вспышек α -, ν -, β -волн, что свидетельствует о раздражении диэнцефальных неспецифических структур мозга. Для

последних (тяжелых) характерно снижение уровня электрической активности, что указывает на ослабление синхронизирующих влияний со стороны тех же структур и выявляется также в виде ослабления неспецифического ответа.

Наши данные отчасти согласуются с литературными [12, 17] о тенденции к дезорганизации ЭЭГ и усилению β -ритма у ликвидаторов, но не подтверждают повышения медленной активности [7]. Расхождение результатов, вероятно, связано с различиями в контингенте обследованных ликвидаторов.

Можно предположить, что легкие ирритативные изменения ЭЭГ у ликвидаторов — это начальные проявления патологических изменений в ЦНС, при усугублении которых происходит более значительное нарушение функционального состояния мозга. О более выраженных изменениях ЭЭГ у ликвидаторов, подвергшихся более высоким лучевым нагрузкам, по сравнению с ликвидаторами, подвергшимися воздействию малых доз радиации, сообщают А. И. Нягу и соавт.

Данные анализа выявленных пароксизмальных феноменов у пациентов исследуемых групп представлены в *табл. 1*.

В большинстве случаев выявленные формы пароксизмальной активности являлись неэпилептиформными и были представлены билатеральными вспышками заостренных α -, β - и ν -волн.

У 7 (33%) ликвидаторов старше 60 лет и у 11 (73,3%) пациентов контрольной группы отсутствовали пароксизмальные изменения на ЭЭГ. Неэпилептиформные вспышки выявлены у 14 (67%) ликвидаторов и у 4 (26,6%) пациентов контрольной группы.

У 12 (80%) пациентов 50–59 лет контрольной группы отсутствовали пароксизмальные проявления и только у 3 (20%) были выявлены неэпилептиформные вспышки. У 8 (40%) ликвидаторов данной возрастной группы отсутствовали пароксизмальные феномены на ЭЭГ. У 12 (60%)

ликвидаторов выявленная пароксизмальная активность не являлась эпилептиформной.

Таким образом, удалось установить достоверные изменения распределения выявленных пароксизмальных феноменов. У большинства пациентов контрольных групп пароксизмальные феномены на ЭЭГ встречаются достоверно реже, чем у ликвидаторов. У всех ликвидаторов преобладают неэпилептиформные формы пароксизмальной активности. Медленноволновые пароксизмы встречались только у ликвидаторов.

Высокая радиочувствительность гиппокампа и гипоталамуса, особая роль лимбико-ретикулярного комплекса в развитии эпилептических пароксизмов позволяют предположить, что проявления эпилептиформной активности на ЭЭГ пациентов не случайны и связаны с лучевым поражением мозга и метаболическими нарушениями в нем.

В качестве индикаторов функционального состояния коры больших полушарий, диэнцефальных неспецифических структур мозга и состояния вегетативной регуляции были выбраны, соответственно, следующие реакции: реакция усвоения ритма световых мельканий, неспецифический вызванный ответ на свет и кожно-гальваническая реакция (*табл. 2*).

Визуальный анализ реакции на ритмическую фотостимуляцию частотой 15 Гц показал, что у большинства ликвидаторов имела место выраженная перестройка ритма ЭЭГ. В старшей возрастной группе усвоение предложенных ритмов световых мельканий наблюдалось у 81% ликвидаторов, а в возрастной группе 50–59 лет — у 70%. Среди пациентов контрольной группы старше 60 лет и 50–59 лет такая реакция встречается значительно реже — у 19 и у 30% пациентов, соответственно. Полученные данные, в соответствии с современными представлениями, можно рассматривать как указание на повышенную ирритацию коры больших полушарий у участников ликвидации последствий на Чернобыльской АЭС.

Таблица 1

Распределение по группам выявленных пароксизмальных феноменов

| Пароксизмальные феномены | 1-я группа — ликвидаторы, n (%) | 3-я группа — контрольная, n (%) | 2-я группа — ликвидаторы, n (%) | 4-я группа — контрольная, n (%) |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | старше 60 лет | | 50–59 лет | |
| Отсутствуют | 7 (33%) * | 11 (73,3%) | 8 (40%) * | 12 (80%) |
| Вспышки | 14 (67%) * | 4 (26,6%) | 12 (60%) * | 3 (20%) |

Здесь и в табл. 2: * $p < 0,01$ при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе соответствующего возраста

Распределение исследуемых пациентов по характеру электроэнцефалографических и вегетативных реакций

| Группа | Характер реакции | | | |
|-----------------------------------|------------------|-------------|---------------------------|-------------|
| | усиление | | отсутствие или ослабление | |
| | абс. число | относит., % | абс. число | относит., % |
| Усвоение ритма световых мельканий | | | | |
| Ликвидаторы старше 60 лет | 17* | 80,9 | 4* | 19,0 |
| Контрольная группа старше 60 лет | 8 | 53,3 | 7 | 46,6 |
| Ликвидаторы 50–59 лет | 14* | 70 | 6* | 30 |
| Контрольная группа 50–59 лет | 6 | 40 | 9 | 60 |
| Неспецифический вызванный ответ | | | | |
| Ликвидаторы старше 60 лет | 5* | 23,8 | 16* | 76,19 |
| Контрольная группа старше 60 лет | 8 | 53,3 | 7 | 46,6 |
| Ликвидаторы 50–59 лет | 6* | 30 | 14* | 70 |
| Контрольная группа 50–59 лет | 11 | 73,3 | 4 | 26,6 |
| Кожно-гальваническая реакция | | | | |
| Ликвидаторы старше 60 лет | 15* | 71,4 | 6* | 28,6 |
| Контрольная группа старше 60 лет | 6 | 40 | 9 | 60 |
| Ликвидаторы 50–59 лет | 13* | 65 | 7* | 35 |
| Контрольная группа 50–59 лет | 4 | 26,6 | 11 | 73,3 |

Неспецифический ответ на световой стимул в области вертекса у большинства ликвидаторов отсутствовал или был ослаблен. В старшей возрастной группе ликвидаторов такая реакция наблюдалась у 76 %, а у ликвидаторов 50–59 лет — у 70 %. В отличие от испытуемых ликвидаторов, у большинства пациентов контрольных групп старше 60 лет и 50–59 лет отмечалось усиление неспецифического ответ на световой стимул — 46 и 26 %, соответственно.

Согласно современным представлениям, неспецифический ответ связан с активностью неспецифических систем мозга, контролирующей спонтанную активность коры [9]. Он рассматривается как результат корреляции ориентировочной реакции и внимания. Полученные нами данные указывают на ухудшение функционального состояния упомянутой системы мозга.

При исследовании кожно-гальванической реакции на световой стимул также удалось выявить достоверные различия. Усиление данной реакции наблюдалось у ликвидаторов старше 60 лет (71 %) и 50–59 лет (65 %). У пациентов старше 60 лет и 50–59 лет контрольных групп усиление кожно-гальванической реакции наблюдалось только у 40 и 26 % испытуемых, соответственно.

Интересным оказался тот факт, что у ликвидаторов встречались, преимущественно, сим-

метричные кожно-гальванические реакции, в то время как у пациентов контрольных групп кожно-гальваническая реакция была асимметричной, чаще всего усиленной справа.

Согласно современным представлениям, асимметричные реакции характерны для более легких клинических форм (психовегетативный, астенический и неврозоподобный синдромы). Симметричные кожно-гальванические реакции отличали преимущественно психоорганический синдром [18]. Учитывая данные литературы [15, 17] о вероятном контралатеральном характере взаимосвязи активации полушария с изменением кожно-гальванического сопротивления, можно предполагать снижение активации левого полушария у ликвидаторов по сравнению с пациентами контрольных групп.

Таким образом, исследование разных типов реактивности обнаруживает существенные нарушения межцентральных отношений в работе мозга у ликвидаторов. С одной стороны, у них повышена корковая возбудимость, с другой — снижены активизирующие неспецифические (диэнцефальные) влияния на кору, отмечаются также большие нарушения в левом полушарии.

Выявленные закономерности в особенностях реактивности головного мозга указывают на изменение функционального состояния коры боль-

ших полушарий, диэнцефальных неспецифических структур и состояния вегетативной регуляции у ликвидаторов, усугубляющиеся с возрастом.

Выводы

Исследование разных типов реактивности выявило существенные нарушения межцентральных отношений в работе мозга: снижение активирующих диэнцефальных влияний на кору и преобладание нарушений в левом полушарии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. У них выявлено достоверное преобладание поражения неспецифических срединных структур по сравнению с пациентами соответствующего возраста контрольных групп.

Литература

1. Антипова С. И. Состояние здоровья участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС // Мед.-биол. аспекты аварии на Чернобыль. АЭС. 2000. № 1. С. 3–12.
2. Быкова А. А., Сединина Н. С. Состояние нейромедиаторной системы участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Клини. лаб. диагностика. 2005. № 3. С. 17–18.
3. Гуськова А. Авария на Чернобыльской АЭС и ее медицинские последствия // Бюл. Центра обществ. информ. по атом. энергии. 2000. № 9–10. С. 22–25.
4. Гуськова А. К. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение // Журн. невропатол. и психиатр. 1989. Т. 89. № 2. С. 138–142.
5. Жаворонкова Л. А., Холодова Н. Б. Оценка функционального состояния мозга параметрами когерентности ЭЭГ в отдаленные сроки воздействия ионизирующей радиации (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) // Журн. высш. нервн. деят. 1994. Т. 44. Вып. 1. С. 159–162.
6. Жаворонкова Л. А., Гогитидзе Н. В., Холодова Н. Б. Особенности отдаленной реакции мозга человека на воздействие радиации: ЭЭГ и нейропсихологическое исследование

(последствия аварии на Чернобыльской АЭС) // Журн. высш. нервн. деят. 1996. Т. 46. Вып. 4. С. 699–711.

7. Жаворонкова Л. А., Гогитидзе Н. В., Холодова Н. Б. Специфика нарушений межполушарной асимметрии мозга и высших психических функций в отдаленные сроки после воздействия радиации // Арх. психиатрии. 1997. № 12–13. С. 71–73.

8. Жаворонкова Л. А., Холодова Н. Б., Гогитидзе Н. В., Коптелов Ю. М. Динамическая оценка реакции мозга человека на воздействие радиации (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) // Журн. высш. нервн. деят. 1998. Т. 48. № 4. С. 731–742.

9. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии: Рук. для врачей. М.: МЕД-пресс-информ, 2004.

10. Иванов В., Цыб А. Медицинские радиологические последствия Чернобыля. Данные Национального регистра // Врач. 2005. № 6. С. 58–59.

11. Коваленко А. Н. Экзо- и эндогенные факторы, способствующие развитию органических изменений в головном мозге пострадавших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС: Анализ проблемы (обзор) // Журн. АМН Украины. 2000. Т. 6. № 4. С. 686–702.

12. Крыжановская Л. А., Груздев Г. М., Кардашов В. П. Биоэлектрическая активность головного мозга с органическим поражением центральной нервной системы, возникшим у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Врач. дело. 1998. № 1. С. 24–27.

13. Нягу А. И., Логановский К. Н. Изменения в нервной системе при хроническом воздействии ионизирующего излучения: Обзор // Журн. невропатол. и психиатр. 1997. Т. 97. № 2. С. 63–70.

14. Barnett L. Psychosocial effects of the Chernobyl nuclear disaster // Med. Confl. Surviv. 2007. Vol. 23. № 1. P. 46–57.

15. Fike J. R., Cann C. E., Turowski K. et al. Radiation dose response of normal brain // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988. Vol. 14. № 1. P. 63–70.

16. Pflugbeil S. Chernobyl — looking back to go forwards: the September 2005 IAEA Conference // Med. Confl. Surviv. 2006. Vol. 22. № 4. P. 299–309.

17. Radiation injury to the nervous system / Ed. by P. H. Gutin et al. New York: Raven Press, 1991.

18. Sumner D. Health effects resulting from the Chernobyl accident // Med. Confl. Surviv. 2007. Vol. 23. № 1. P. 31–45.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 263–268

L. V. Evstratova^{1,2}, A. L. Ariev¹, A. L. Azin³, N. A. Ovsyannikova¹, L. S. Kozina²

THE ELECTROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE BRAIN FUNCTIONAL STATUS IN LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT

¹ St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru; ² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; ³ Mari State University, 424001 Yoshkar-Ola, pl. Lenina, 1

41 liquidators who had worked in the Chernobyl accident area were examined. All of them had nervous diseases. Both α -rhythms disorganization and increase of β -activity were usually observed in brain cortex sensorimotor areas of 41 liquidators as compared with 30 healthy individuals. The majority of patients were characterized by both enhanced reaction to light flashes rhythm assimilation and the decrease of nonspecific and skin-galvanic reactions to the light stimulus. The conclusion is made about the systemic CNS damage in liquidators as compared with healthy individuals.

Key words: Chernobyl catastrophe, liquidators, neurophysiologic characteristics, CNS

С. И. Рябов¹, А. Л. Арьев², Т. С. Рябова³, И. А. Ракитянская¹**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЗАНГИАЛЬНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА**¹ НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; ³ Больница Святого Великомученика Георгия, 194354 Санкт-Петербург, Северный пр., 1

Проанализированы данные 118 больных (77 мужчин и 41 женщина) мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом в возрасте от 22 до 70 лет. Сделан вывод, что скорость прогрессирования и тяжесть течения хронического гломерулонефрита, даже в рамках одной морфологической формы, определяется возрастом.

Ключевые слова: мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, возраст

Хронический гломерулонефрит является прогрессирующим заболеванием, неизбежно приводящим к развитию терминальной почечной недостаточности.

Сегодня известно много факторов, способствующих прогрессированию гломерулонефрита. Одним из них является возраст. Давно доказана зависимость физиологических, функциональных и морфологических изменений в почке от возраста. Многочисленные исследования у человека указывают на прогрессивное снижение функции почек с возрастом, особенно после 40 лет. Кровеносные сосуды, клубочки, каналцы, интерстиций вовлечены в процесс старения, а следовательно, в заболевание почек. При этом, большинство заболеваний приводит к гибели всего нефрона [6]. D. Fliser [3] считает, что возрастные изменения почечной функции являются менее строгими, однако они усугубляются при наличии факторов риска сердечно-сосудистой патологии, таких как гипертония, диабет, курение. Как следствие, у пожилых лиц при сочетании подобных заболеваний происходит развитие первичного заболевания почек или острая почечная недостаточность, что может привести к серьезному ухудшению функции почек. Кроме того, опасно нарушение водно-солевого баланса, поскольку появляется двойной риск обезвоживания или перегрузки жидкостью. Наконец, через почки происходит выделение лекарственных препаратов и их активных метаболитов. И здесь возникает проблема, связанная с предрасположен-

ностью (более высокой частотой) к возникновению у пожилых людей побочных эффектов от приема лекарственных средств, например нестероидных противовоспалительных препаратов.

Рассматривая вопрос о морфологических формах гломерулонефрита в разных возрастных группах, следует сказать, что у пожилых пациентов чаще встречается мембранозный и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, в то время как частота IgA-нефропатии снижается [8, 9]. Если говорить о мезангиально-пролиферативной форме гломерулонефрита, то это чаще всего встречающаяся его форма у трудоспособной части населения.

Целью данной работы явилось изучение клинко-лабораторных и морфологических особенностей и их взаимосвязь с возрастом у больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом.

Материалы и методы

Изучены данные 118 больных (77 мужчин и 41 женщина) мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МПП) от 22 до 70 лет. Диагноз был подтвержден прижизненной пункционной биопсией почек. Длительность заболевания на момент биопсии составляла от 1 до 3 лет. У всех пациентов исследовали общие и биохимические показатели крови и мочи, определяли суточную потерю белка, скорость клубочковой фильтрации (рассчитывали по формуле Cockcroft и Gault). При оценке световой микроскопии оценивали следующие показатели:

- выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков (%);
 - размеры клубочка (определены качественно).
- (В дальнейшей работе нами проведен морфометрический анализ, что будет опубликовано позже.);

- расширение мезангия и пролиферация мезангиальных клеток;
- наличие фуксинофильных отложений;
- наличие понефронного запустевания;
- наличие зернистой дистрофии и атрофии канальцев;
- наличие изменений сосудов почечной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Групповые результаты представляли в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm \text{Standard Error}$). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

В ходе исследования больные были разделены на три возрастные группы: 1-я — пациенты от 22 до 35 лет (средний возраст $29,58 \pm 3,74$ года); 2-я — от 36 до 50 лет (средний возраст $42,00 \pm 4,59$ года); 3-я — от 51 до 70 лет (средний возраст $58,20 \pm 5,73$ года).

Результаты и обсуждение

На момент первичного обращения к нефрологу повышенные цифры артериального давления были выявлены у пациентов 2-й (САД= $163,75 \pm 33,78$ мм рт. ст., ДАД= $107,78 \pm 26,35$ мм рт. ст.) и 3-й групп (САД= $162,65 \pm 21,38$ мм рт. ст., ДАД= $96,67 \pm 5,16$ мм рт. ст.), однако достоверных различий между группами выявлено не было. Также не было выявлено достоверных различий при анализе уровня гемоглобина, была отмечена тенденция к его снижению у пациентов 3-й группы ($117,67 \pm 36,95$ г/л). Не было выявлено достоверных различий и в уровне эритроцитурии и протеи-

нурии по данным общего анализа мочи у больных разных групп. Уровень креатинина сыворотки крови был в пределах нормальных значений во всех трех группах (все пациенты находились в доазотемическом периоде хронической почечной недостаточности). Достоверное ($p < 0,05$) различие было выявлено в уровне креатинина у пациентов 1-й ($0,091 \pm 0,02$ ммоль/л) и 3-й групп ($0,118 \pm 0,59$ ммоль/л). Уровень суточной потери белка достоверно не отличался у пациентов в разных группах. Отмечена тенденция к снижению этого показателя у пациентов 3-й группы. Полученные данные приведены в табл. 1.

При проведении корреляционного анализа по Kendall в 1-й группе была выявлена зависимость эритроцитурии (по результату общего анализа мочи) от возраста больного ($\tau = 0,71$, $p < 0,05$) и влияние возраста на уровень протеинурии в процессе прогрессирования заболевания ($\tau = 0,407$, $p = 0,042$).

Далее была изучена морфологическая картина больных МПГ:

- на момент проведения биопсии большинство больных (47 %) имели умеренно выраженный глобальный склероз клубочков (до 25 %), 36 % больных не имели (по данным световой микроскопии) глобального склероза и у 17 % выраженность этого показателя была выше 26 % (рис. 1);

- выраженный сегментарный склероз определялся у 38,5 % больных, умеренный и слабо выраженный — у 27,7 и 32,3 %, соответственно; не имели сегментарного склероза только 1,5 % больных;

- размеры клубочка по данным световой микроскопии (определяемые качественно) были неиз-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных МПГ

| Показатель | Группы | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------------------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| Артериальное давление, мм рт. ст. | | | |
| систолическое | 142,85 \pm 22,89 | 163,75 \pm 33,78 | 162,65 \pm 21,38 |
| диастолическое | 82,86 \pm 13,80 | 107,78 \pm 26,35 | 96,67 \pm 5,16 |
| Гемоглобин, г/л | 122,36 \pm 16,92 | 129,00 \pm 11,90 | 117,67 \pm 36,95 |
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л | 0,091 \pm 0,02 | 0,11 \pm 0,03 | 0,118 \pm 0,59 $p_{1-3} < 0,05$ |
| Суточная потеря белка, г/сут | 2,28 \pm 0,94 | 2,48 \pm 1,31 | 1,92 \pm 1,46 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин | 84,75 \pm 20,39 | 78,20 \pm 26,62 | 96,82 \pm 12,63 |

менными у 72 % больных, уменьшены у 7 % и увеличены у 21 %;

- пролиферация мезангиального матрикса была распределена следующим образом: отсутствовала — у 0,9 %, слабо выраженная — у 33,9 %, умеренная — у 55,3 % и выраженная — у 9,75 % больных;

- фуксинофильные отложения определялись у 89 % больных и отсутствовали у 11 % больных МПГ;

- понефронные запустевания были выявлены у 97 % больных и отсутствовали у 3 %;

- слабо выраженная зернистая дистрофия канальцев определялась у 9 % больных, умеренно выраженная — у 73 % и выраженная — у 18 %;

- неизмененные сосуды почечной ткани определялись у 57 %, наличие гипертрофии сосудистой стенки было выявлено у 43 % больных.

Далее нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста больных и морфологических изменений. Полученные корреляционные зависимости представлены в *табл. 2*.

Таблица 2

Зависимость (τ) выраженности морфологических изменений в биопсийной ткани почки от возраста больного

| Показатель | Группа | | | |
|-------------------------------|--------------------|-----|---------------------|-----|
| | общая | 1-я | 2-я | 3-я |
| Глобальный склероз | 0,308 $p=0,003$ | — | — | — |
| Пролиферация мезангия | — | — | 0,351 $p=0,041$ | — |
| Расширение мезангия | — | — | 0,517 $p=0,002$ | — |
| Зернистая дистрофия канальцев | — | — | -0,424 $p=0,034$ | — |

Как видно из представленной таблицы, выявлены достоверные зависимости между выраженностью пролиферации мезангиального матрикса ($\tau=0,351$, $\rho=0,041$), расширением мезангия ($\tau=0,517$, $\rho=0,002$) и зернистой дистрофии канальцев ($\tau=-0,424$, $\rho=0,034$) и возрастом больных 2-й группы. В общей группе была выявлена достоверная зависимость между выраженностью глобального склероза и возрастом больных МПГ ($\tau=0,308$, $\rho=0,003$).

Также в ходе работы была выявлена достоверная корреляционная зависимость между возрастом больных и изменениями сосудов почечной ткани, $r=0,520$ (рис. 2).

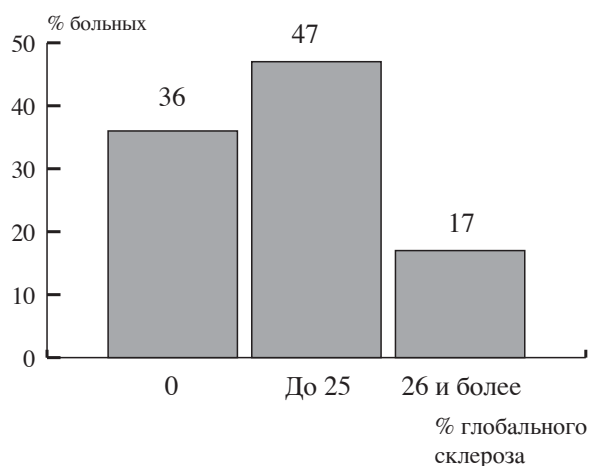


Рис. 1. Доля склерозированных клубочков в биоптате у больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (по данным световой микроскопии)

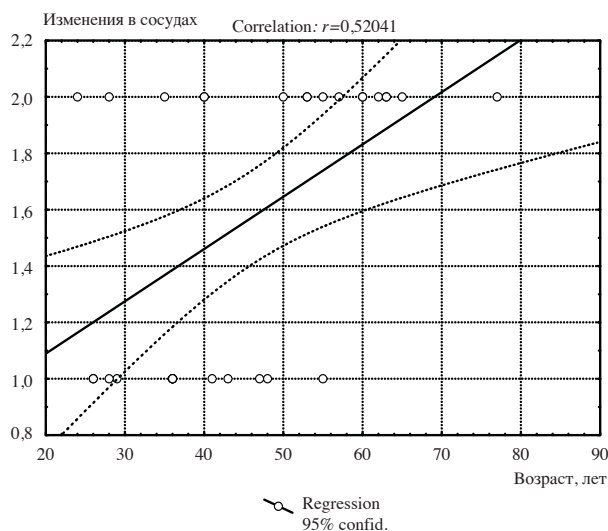


Рис. 2. Зависимость изменения сосудов почечной ткани от возраста больного мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом

При проведении корреляционного анализа не было выявлено зависимости между изменениями сосудов почечной ткани и выраженностью глобального и сегментарного склероза клубочков.

Также при анализе оказалось, что выраженность сегментарного склероза определяется изменениями мезангиального матрикса (пролиферацией мезангиальных клеток, $r=0,809$, $\rho=0,015$, и расширением мезангия, $r=0,722$, $\rho=0,043$) и наличием фуксинофильных отложений ($r=0,299$, $\rho=0,033$). Следует отметить, что полученные за-

висимости представлены во 2-й группе больных МПГ (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость (r) выраженности сегментарного склероза от изменений в мезангии в разных возрастных группах

| Показатель | Общая группа | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| Пролиферация мезангия | – | – | 0,809 $p=0,015$ | – |
| Расширение мезангия | – | – | 0,722 $p=0,043$ | – |
| Фуксинофильные отложения | 0,299 $p=0,033$ | – | 0,756 $p=0,030$ | – |

В настоящее время много исследований посвящено функциональным изменениям в почке, ассоциированным с возрастом [1, 10]. Принято считать, что старение характеризуется снижением функции почек, а также повышенной восприимчивостью к заболеваниям почек. Изменения скорости клубочковой фильтрации недостаточно ясны. Некоторые исследователи указывают на снижение клубочковой фильтрации, однако клиническая значимость этого представляется сомнительной при рассмотрении популяции больных с острой или хронической почечной недостаточностью [8, 9].

В работе С. Esposito и соавт. [2] были исследованы почечные показатели у здоровых лиц трех возрастных групп: молодой (25–37 лет), среднего возраста (44–74 лет) и пожилой (81–96 лет). В ходе работы исследовали уровень оксида азота, активность ренина и альдостерона плазмы, почечный плазмоток, скорость клубочковой фильтрации до и после применения вазодилатирующих стимулов, таких как инфузия допамина и аминокислот. Степень склерозирования клубочков, просвет, площадь и толщина стенок афферентных артериол были определены по биопсии почек здоровых доноров и по материалам нефрэктомии почечной карциномы.

Было показано, что скорость клубочковой фильтрации и уровень ренина плазмы были несколько снижены у пожилых участников исследования, в то время как фильтрационная фракция плазмы крови была повышена. Также скорость клубочковой фильтрации и ренин плазмы крови не повышались у пожилых лиц после максимального вазодилатирующего стимула, как это было отмечено у молодых и среднего возраста людей, где было выявлено снижение этих показателей. Уровень оксида азота увеличился на базовом уровне и не повышался после вазодилатирующего стимулиро-

вания. При оценке морфологических изменений было показано, что склерозирование клубочков, а не их объем значительно повышались с возрастом. Было выявлено сокращение просвета афферентной артериолы при сохранении толщины стенки самой артериолы. Таким образом, исследователи сделали вывод, что функция почек у здоровых пожилых людей сохраняется за счет сокращения почечного функционального резерва. Сниженный почечный функциональный резерв компенсируется числом склерозированных клубочков. Сосудистые изменения (в данном случае просвет артериол), возможно, уже имеют место у пожилых людей, и поэтому даже высокий уровень вазодилатирующих веществ не способен привести к еще большему расширению их просвета.

В исследовании не было получено достоверных различий в уровне скорости клубочковой фильтрации у пациентов разных возрастных групп, также как и значимого (выше нормы) повышения уровня креатинина сыворотки крови. Все полученные нами показатели были в пределах нормальных значений. В то же время, при анализе динамики уровня протеинурии нами показано, что наибольшие ее значения выявлены в первой возрастной группе (до 35 лет). Как известно, протеинурия является признанным индикатором прогрессирования почечного повреждения. Нами показано, что с увеличением возраста отмечается тенденция к уменьшению суточной протеинурии. Таким образом, можно сделать вывод о более благоприятном течении заболевания у пациентов старшей возрастной группы.

Повышение цифр артериального давления показано во 2-й и 3-й группах больных МПГ. Это согласуется с повышением частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии, с возрастом [4, 5]. В нашей работе не выявлено достоверных различий уровня артериального давления в разных возрастных группах, что, вероятно, связано с приемом гипотензивных препаратов и хорошей коррекцией гипертензии на их фоне.

Сердечно-сосудистая патология (в частности, артериальная гипертензия) непосредственно связана с повышением уровня холестерина сыворотки крови. В свою очередь, гиперхолестеринемия определяет и изменения в сосудах почечной ткани [7]. Как было показано в настоящем исследовании, изменения сосудов почечной ткани тем выраженнее, чем старше пациент.

В работе была прослежена лишь тенденция к снижению уровня гемоглобина в старшей возраст-

ной группе; вероятно, отсутствие статистически достоверных отличий связано с проводимой коррекцией анемии эритропоэтином и препаратами железа, что свидетельствует об адекватности проводимой терапии.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод, что скорость прогрессирования и тяжесть течения хронического гломерулонефрита, даже в рамках одной морфологической формы (в данном случае мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита), определяется возрастом. У пациентов молодого возраста заболевание протекает активнее, в то время как у лиц старшей возрастной группы активность процесса снижается и прогрессирование определяется тяжестью атеросклеротических изменений.

Литература

1. Clark B. Biology of renal aging in humans // *Adv. Renal. Replacem. Ther.* 2000. Vol. 7. № 1. P. 11–21.
2. Esposito C., Plati A., Mazzullo T. et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals // *J. Nephrol.* 2007. Vol. 20. № 5. P. 617–625.
3. Fliser D. The kidneys and old age // *Dtsch. med. Wschr.* 2008. Vol. 133. № 37. P. 1835–1838.
4. Hajjar L., Kotchen T. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // *J.A.M.A.* 2003. Vol. 290. № 2. P. 199–206.
5. Kotchen J. M., Mc Kean H. E., Kotchen T. A. Blood pressure trends with aging // *Hypertension.* 1984. Vol. 4. № III. P. 128–134.
6. Lindeman R. D., Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney // *Exp. Geront.* 1986. Vol. 21. № 4–5. P. 379–406.
7. Olson J. L. Hyaline arteriosclerosis: new meaning for an old lesion // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 1162–1163.
8. Silva F. G. The aging kidney: a review — Part I // *Int. Urol. Nephrol.* 2005. Vol. 37. P. 185–205.
9. Silva F. G. The aging kidney: a review — Part II // *Int. Urol. Nephrol.* 2005. Vol. 37. P. 419–432.
10. Suzuki S., Arakawa M. Age-related changes in the kidney of patients with mild mesangial proliferative glomerulonephritis // *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 1991. Vol. 28. № 3. P. 311–317.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 269–273

S. I. Ryabov¹, A. L. Ariev², T. S. Ryabova³, I. A. Rakityanskaya¹

AGE FEATURES OF THE MESANGIAL PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

¹I. I. Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3 ul. Budapeshtskaya, St. Petersburg 192242;

²St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

e-mail: ariev_al@mail.ru; ³Hospital of Holy Martyr George, 1 Severny pr., St. Petersburg 194354

This article presents the data of 118 patients (77 men and 41 women) with mesangial proliferative glomerulonephritis, aged 22–70 years. It is concluded that the rate of progression and severity of chronic glomerulonephritis, even within the same morphological form, is determined by age.

Key words: *mesangial proliferative glomerulonephritis, aged*

В. В. Яковлев

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО И ПОВТОРНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 193163 Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63;
e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru

С целью изучения структуры факторов риска и особенностей течения первичного и повторного инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин пожилого и старческого возраста обследованы 443 больных в первые 48 ч заболевания. Установлена значительная распространенность факторов риска у мужчин с ИМ в Санкт-Петербурге. У большинства больных, особенно с повторным ИМ, определяли одновременно три и более факторов риска, что свидетельствует о высоком коронарном риске. Наиболее часто наблюдали дислипотеинемия, артериальную гипертензию, психоэмоциональный стресс, сердечную недостаточность в анамнезе, связь заболеваний с сезоном года, частотой ОРЗ и простудных заболеваний, нарушения сердечного ритма в анамнезе, курение и злоупотребление алкоголем. Среди сопутствующих заболеваний преобладали желчнокаменная и мочекаменная болезни и хронический бронхит, особенно при повторном ИМ. В клинической картине заболевания в первые 24 ч преобладают симптомы сердечной недостаточности. При повторном ИМ ангинозный вариант встречается еще реже, а симптомы сердечной недостаточности более выражены, особенно у прогностически неблагоприятных больных.

Ключевые слова: первичный инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, фактор риска, мужчины, пожилой и старческий возраст

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти в развитых странах. В нашей стране заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда (ИМ) остаются высокими: с 1991 г. мужская смертность выросла в 1,6 раза, что в 4–5 раз больше, чем в США и некоторых странах Европы. Особенно высок уровень сердечно-сосудистой заболеваемости в Северо-Западном федеральном округе — на 18,6% выше, чем в среднем по РФ. В Санкт-Петербурге сложилась более тревожная ситуация, чем в Европейских странах и в среднем по России [4, 6, 9, 10, 14–18]. В 2006 г. сердечно-сосудистые заболевания стали причиной более 60% смертельных случаев в городе [5, 12].

В последние десятилетия на фоне низкой рождаемости, снижения продолжительности жизни,

особенно среди мужчин, неуклонно растет доля людей пожилого и старческого возраста — доля их от всего населения России оказалась выше 20% [2, 13]. По прогнозам демографов, в большинстве экономически развитых стран в 2030 г., по сравнению с 2000 г., число лиц старше 60 лет увеличится в 2 раза и составит $\frac{1}{5}$ всего населения России [1]. Аналогичная ситуация отмечается и в Санкт-Петербурге, где за последние 20 лет вдвое увеличилось число долгожителей. Необходимо отметить, что у людей пожилого и старческого возраста смертность от ИМ высока и составляет $\frac{2}{3}$ среди всех причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [7, 9–11].

По-видимому, причиной этому является слабая реализация мер первичной (борьба с факторами риска) и вторичной (медикаментозное и хирургическое лечение ИБС) профилактики, а также высокая летальность на догоспитальном этапе. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют, что около 20–25% случаев ИМ на начальных этапах не диагностируется, и больные не госпитализируются из-за отсутствия или атипичности течения заболевания, особенно у лиц пожилого и старческого возраста и при повторном ИМ.

Арсенал методов, используемых для ранней диагностики ИМ, достаточно велик. Однако не все из них являются достаточно информативными и доступными в первые часы заболевания. Поэтому сегодня ранняя диагностика ИМ должна базироваться, главным образом, на клинической оценке состояния больного.

В связи с этим, эпидемиологические исследования, направленные на изучение распространенности факторов риска ИБС и дальнейшее изучение вопросов ранней диагностики ИМ у мужчин пожилого и старческого возраста, крайне актуальны.

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры факторов риска и особенностей течения ИМ у мужчин пожилого и старческого возраста в первые 48 ч заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 443 мужчины старше 60 лет ($67,9 \pm 0,39$ года) с ИМ, поступившие в стационар в первые 48 ч от начала заболевания. У 179 из них возраст превышал 75 лет ($79,8 \pm 0,75$ года). У 112 больных был первичный ИМ, а у 331 — повторный, у 249 больных — Q-ИМ (у 183 из них повторный), у 313 — осложненный ИМ (у 242 из них — повторный), у 266 больных — передний ИМ (у 202 из них — повторный). Все больные находились на стационарном лечении в разных лечебных учреждениях города.

Диагноз устанавливали согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1981) и рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [8]. Наряду с тщательным клинико-инструментально-лабораторным обследованием больных, анализировали вероятные факторы риска и сопутствующие состояния, которые могли быть предрасполагающими и провоцирующими к возникновению и прогрессированию ИМ. В сыворотке крови, взятой натощак в первые 48 ч от начала ИМ, у всех больных определяли уровень общего холестерина (ОХС), а у 198 из них — также триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП) и индексы атерогенности сыворотки крови — отношение ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Для оценки результатов исследования пользовались нормативами Российских рекомендаций, разработанных группой экспертов секции атеросклероза ВНОК [8].

Для выявления избыточной массы тела всем больным рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) — масса тела (кг)/рост² (м). Лиц с ИМТ от 26,0 до 27,7 относили к группе с повышенным питанием, с ИМТ 28,0–30,9 — с умеренным ожирением, 31,0–35,9 — ожирение средней степени и более 36,0 — с выраженным ожирением. Уровни артериального давления и стадии артериальной гипертензии оценивали по рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и ВНОК [8]. К очагам хронической инфекции относили воспалительные заболевания полости рта, носоглотки,

дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей, половых органов, кожи, ОРЗ.

Для оценки значимости факторов риска считывали их частоту встречаемости в группах больных, используя парный и непарный критерии Стьюдента. Различия считали достоверными при величине уровня значимости меньше 0,05.

Все больные получали стандартную терапию ИМ, которая включала нитропрепараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, прямые антикоагулянты, антиагреганты и кардиопротекторы. При отсутствии противопоказаний выполняли системный тромболитис. В случае развития осложнений проводили их лечение. Осложнения группировали на классы по ведущему синдрому поражения миокарда, лежащему в их основе: на связанные с электрической нестабильностью (гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма), сократительной недостаточностью (кардиогенный шок, отек легких, застойная сердечная недостаточность) и механической несостоятельностью (аневризмы, разрывы) миокарда [3].

У всех больных определяли величину прогностического внутригоспитального индекса R. M. Norris (1974), позволяющего прогнозировать раннюю летальность больных с ИМ.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения частоты встречаемости факторов риска у больных с первичным и повторным ИМ представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у большинства обследованных мужчин с первичным и повторным ИМ чаще всего наблюдали нарушения липидно-холестеринового обмена различной степени выраженности, артериальную гипертензию, психоэмоциональный стресс, курение, повышенное потребление поваренной соли и жирной пищи, гипертрофию левого желудочка, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушений ритма сердца в анамнезе. Весьма часто имели место наследственная отягощенность по ИБС и гипертензии, гипертонические кризы, наличие хронических очагов инфекции и частых простудных заболеваний в анамнезе.

У подавляющего числа мужчин пожилого и старческого возраста с первичным и повторным ИМ обнаруживали дислипидотеинемиию. Важно отметить, что у трети обследованных ОХС был нормальным, и только изучение фракций холестерина и их соотношений позволяло диагности-

Факторы риска первичного и повторного ИМ у мужчин пожилого и старческого возраста, $M \pm m$ %

| Фактор риска | Первичный ИМ | | | Повторный ИМ | | |
|--|--|---------------|-----------|--------------|---------------|---------|
| | осложненный | неосложненный | всего | осложненный | неосложненный | всего |
| | 1* | 2* | 3* | 4* | 5* | 6* |
| Нарушение липидного обмена | 94±2,0 | 88±1,91 | 89,9±1,92 | 98±2,41 | 92±2,30 | 95±2,73 |
| Артериальная гипертензия | 84±2,42 $p_{1-2}<0,05$ | 95±3,95 | 88±3,08 | 90±2,12 | 84±3,8 | 88±1,95 |
| Гипертонические кризы в анамнезе | 72±2,31 $p_{1-2, 1-4, 2-5, 3-6}<0,01$ | 63±1,81 | 67±1,97 | 89±2,87 | 78±1,88 | 83±2,04 |
| Курение | 47±4,1 | 39±4,0 | 45±2,91 | 52±3,71 | 39±4,9 | 48±3,1 |
| Длительность курения более 20 лет | 53±2,71 $p_{1-2}<0,01$ | 39±2,19 | 43±2,29 | 50±2,95 | 41±2,37 | 45±2,56 |
| Злоупотребление жирной пищей | 53±4,27 | 48±4,16 | 51±2,98 | 55±3,72 | 50±6,15 | 53±3,19 |
| Повышенное потребление специй и соли | 74±2,58 | 71±2,73 | 73±2,72 | 74±2,42 | 71±3,3 | 72±2,96 |
| Очаги хронической инфекции | 49±4,67 $p_{3-6}<0,05, p_{1-2}<0,01$ | 64±2,79 | 55±4,72 | 44±3,2 | 41±4,3 | 43±2,73 |
| Избыточная масса тела | 28±2,81 | 30±1,61 | 29±2,3 | 25±2,25 | 26±4,41 | 26±1,79 |
| Злоупотребление алкоголем | 4±1,58 | 4±1,03 | 4±0,95 | 3±1,34 | 2±1,83 | 3±1,1 |
| Наличие ХСН в анамнезе | 95±1,78 $p_{4-5}<0,05, p_{1-2, 2-5}<0,01$ | 83±2,13 | 92±1,64 | 98±0,86 | 92±2,33 | 97±1,05 |
| Синусовая тахикардия | 15±2,8 $p_{2-5, 3-6}<0,05, p_{1-3}<0,01$ | 10±3,91 | 12±3,45 | 26±2,31 | 19±2,45 | 21±2,33 |
| Гипертрофия левого желудочка | 82±3,51 | 78±5,92 | 80±4,22 | 80±2,1 | 69±3,22 | 72±2,53 |
| Экстрасистолия в анамнезе | 49±5,97 $p_{1-2, 4-5}<0,01$ | 17±5,88 | 37±4,58 | 53±3,24 | 30±4,95 | 47±2,78 |
| Пароксизмы мерцательной аритмии в анамнезе | 50±5,98 $p_{1-2, 4-5}<0,01$ | 17±5,88 | 38±4,6 | 46±3,22 | 18±4,11 | 39±2,69 |
| Наследственная отягощенность по ИБС | 17±0,84 | 21±2,31 | 18±1,29 | 18±2,79 | 20±2,97 | 19±2,4 |
| Наследственная отягощенность по АГ | 33±3,61 | 39±4,62 | 35±3,53 | 32±2,92 | 40±4,08 | 34±2,54 |
| Сахарный диабет | 14±4,18 $p_{1-4, 3-6}<0,05$ | 15±5,52 | 14±3,33 | 25±2,78 | 18±4,11 | 23±2,32 |
| Метаболический синдром | 3±2,05 $p_{2-5}<0,05, p_{1-4, 4-5}<0,01$ | 12±5,11 | 6±2,35 | 11±2,0 | 1±1,13 | 8±1,51 |
| Высокий риск профессиональных заболеваний | 3±1,18 | 3±1,03 | 3±0,97 | 3±1,17 | 5±1,83 | 4±0,99 |
| Участие в военных конфликтах | 2±1,18 | 2±1,03 | 2±0,8 | 3±1,17 | 2±1,83 | 2±0,99 |
| Психоэмоциональный стресс | 68±2,91 $p_{1-2, 4-5}<0,01$ | 59±1,67 | 63±1,93 | 68±4,31 | 54±2,87 | 59±3,31 |
| Связь обострений с сезоном года | 93±3,15 | 96±3,04 | 94±2,1 | 92±1,97 | 94±3,52 | 93±2,02 |
| Связь заболевания с ОРЗ | 49±2,10 $p_{1-2, 4-5}<0,01$ | 40±1,99 | 44±2,09 | 56±3,24 | 41±3,01 | 46±3,14 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * группы больных для обозначения достоверности; p — критерий достоверности

ровать наличие атерогенной дислипидотеинемии. Наиболее выраженные изменения наблюдали у больных пожилого и старческого возраста с повторным ИМ: коэффициент атерогенности при первичном ИМ составил $4,78 \pm 0,18$, а при повторном — $5,56 \pm 0,18$ ($p < 0,01$). При различных клинических

вариантах, глубине и локализации ИМ, особенно повторного, значительно повышен ХС ЛПНП и снижен ХС ЛПВП, вследствие чего и повышались индексы атерогенности сыворотки крови. При повторном ИМ, в отличие от первичного, отмечено достоверное повышение триглицеридов: при пер-

вичном ИМ — $2,31 \pm 0,15$ ммоль/л, при повторном — $3,64 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Гипертоническая болезнь с одинаковой частотой встречалась при первичном и повторном ИМ (у 88%). Однако у больных с осложненным течением повторного ИМ с продолжительностью сопутствующей ГБ 20 лет и более, по сравнению с первичным ИМ, она наблюдалась значительно чаще (соответственно, у 36 и 17%). При этом у одной трети больных с первичным и повторным ИМ один из родителей болел ГБ (соответственно, у $34 \pm 4,5$ и $31 \pm 2,48$ %).

Значительная часть мужчин старше 60 лет на протяжении жизни имела ожирение, пристрастие к курению, они злоупотребляли алкоголем. При этом, очень часто длительность курения превышала 20–40 лет и более (при первичном ИМ — у 43%, при повторном — у 45% больных), особенно при осложненном течении заболевания. Несмотря на перенесенный ранее ИМ, 19% мужчин старше 60 лет продолжали курить одну пачку и более в день. Сахарный диабет и метаболический синдром чаще встречались при повторном осложненном ИМ ($p < 0,05$).

Особый интерес вызывает тот факт, что у больных пожилого и старческого возраста в анамнезе часто имели место экстрасистолия, пароксизмы мерцательной аритмии, признаки ХСН. Важно отметить, что при осложненном течении первичного и повторного ИМ они наблюдались чаще ($p < 0,01$) и были обусловлены, в значительной степени, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией — атеросклерозом, ишемической и гипертонической

болезнью. При этом, $42 \pm 4,03$ % больных старше 60 лет не лечились или лечились эпизодически. Несмотря на перенесенный первичный ИМ, 13% больных старше 60 лет продолжали лечиться нерегулярно. У 32% больных пожилого и старческого возраста перенесенный первый ИМ имел осложненное течение. У мужчин с повторным ИМ чаще, чем при первичном, наблюдали предынфарктные состояния (соответственно, у 94 — 16% больных). У 12% лиц пожилого и старческого возраста ИМ был первым клиническим проявлением ИБС. У 75% больных старше 60 лет начало заболевания было связано с физическими перегрузками и лишь у 15% — с гипертоническим кризом.

В настоящее время в качестве самостоятельного фактора риска рассматривается частота сердечных сокращений. У обследованных больных синусовую тахикардию достоверно чаще регистрировали при осложненных вариантах первичного и, особенно, повторного ИМ (соответственно, у 15 и 26% больных).

Довольно часто у больных старше 60 лет с ИМ обнаруживали хронические очаги инфекции и сопутствующую патологию с воспалительным компонентом. Стоматогенная и ЛОР-инфекции в пожилом и старческом возрасте при первичном и повторном ИМ встречались, соответственно, у $16 \pm 2,5$ и $15 \pm 1,57$ % больных. Сопутствующая патология с инфекционно-воспалительным компонентом (табл. 2) чаще преобладала при осложненном течении первичного и повторного ИМ.

Острые респираторные инфекции регистрировали у 90% больных, однако три и более раз

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у мужчин пожилого и старческого возраста с первичным и повторным ИМ, $M \pm m$ %

| Показатель | Первичный ИМ | | | Повторный ИМ | | |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | осложненный, <i>n</i> =70 | неосложненный, <i>n</i> =41 | всего, <i>n</i> =111 | осложненный, <i>n</i> =253 | неосложненный, <i>n</i> =93 | всего, <i>n</i> =346 |
| | 1* | 2* | 3* | 4* | 5* | 6* |
| Язвенная болезнь | $11 \pm 3,8$ | $15 \pm 5,52$ | $13 \pm 3,15$ | $15 \pm 2,3$ | $13 \pm 3,53$ | $14 \pm 1,93$ |
| Другие заболевания ЖКТ | $10 \pm 3,59$ | $10 \pm 4,63$ | $10 \pm 2,84$ | $14 \pm 2,22$ | $10 \pm 3,23$ | $13 \pm 1,85$ |
| Хронический бронхит | $24 \pm 5,13$ $p_{4-5} < 0,05$ | $15 \pm 5,52$ | $21 \pm 3,85$ | $28 \pm 2,91$ | $18 \pm 4,11$ | $26 \pm 2,41$ |
| Бронхиальная астма | 0 | $2 \pm 2,41$ | $1 \pm 0,9$ | $2 \pm 0,83$ | 0 | $1 \pm 0,61$ |
| Мочекаменная болезнь | $21 \pm 4,9$ | $12 \pm 5,11$ | $18 \pm 3,63$ | $14 \pm 2,25$ | $10 \pm 3,23$ | $13 \pm 1,80$ |
| Желчнокаменная болезнь | $13 \pm 4,0$ | $22 \pm 6,46$ | $16 \pm 3,15$ | $23 \pm 2,7$ | $16 \pm 3,9$ | $21 \pm 2,24$ |
| Подагра | 0 | 0 | 0 | $1 \pm 0,59$ | 0 | $1 \pm 0,43$ |
| Болезни щитовидной железы | $3 \pm 1,99$ | $2 \pm 2,41$ | $3 \pm 1,59$ | $2 \pm 0,60$ | $3 \pm 1,34$ | $3 \pm 0,60$ |

наблюдали лишь у 11–13 % больных. На связь обострений ИБС с ОРЗ указывали 44–46 % больных с первичным и повторным ИМ, а на связь с сезоном года — 93–94 % пациентов старше 60 лет.

При изучении особенностей течения первичного и повторного ИМ у лиц пожилого и старческого возраста в первые 24 ч от начала заболевания установлено значительное снижение частоты встречаемости изолированного ангинозного варианта при осложненном повторном ИМ (до $17 \pm 2,47$ %), по сравнению с больными с первичным ИМ ($54 \pm 6,0$ %), и существенное преобладание сочетаний ангинозных и безболевого форм с проявлениями СН по большому и малому кругу кровообращения (при повторном — $70 \pm 2,25$ %, при первичном — $41 \pm 4,5$ %). Другие клинические варианты ИМ у мужчин старше 60 лет наблюдали реже.

В структуре осложнений острого периода первичного и повторного ИМ (табл. 3) у мужчин старше 60 лет преобладали аритмии: синусовая тахикардия (у 24 % больных), желудочковая экстрасистолия (у 16 %), атриовентрикулярные блокады (у 6 %), полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка (у 19 %), мерцание и трепетание предсердий (у 29 % больных с первичным и у 23 % с повторным ИМ). Полную блокаду левой ножки предсердно-желудочкового пучка также чаще регистрировали в этих группах (у 19 %). Реже выявляли полную блокаду правой ножки предсердно-желудочкового пучка (у 8 % больных).

Следует отметить, что у больных старше 60 лет с первичным Q-ИМ чаще наблюдали брадикардию, а у больных с повторным Q-ИМ — синусовую тахикардию ($p < 0,05$). Весьма часто у больных старше 60 лет развивалась левожелудоч-

Таблица 3

Структура осложнений первичного и повторного ИМ у мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от глубины инфаркта, $M \pm m$ %

| Осложнение | Первичный ИМ | | | Повторный ИМ | | |
|-----------------------------------|---|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Q-ИМ | без зубца Q | всего | Q-ИМ | без зубца Q | всего |
| | 1* | 2* | 3* | 4* | 5* | 6* |
| Нарушения ритма | $57 \pm 7,21$ | $58 \pm 10,06$ | $58 \pm 5,86$ | $60 \pm 3,84$ | $61 \pm 5,49$ | $60 \pm 3,15$ |
| Кардиогенный шок | $17 \pm 5,48$ $p_{4-5} < 0,01$ | $4 \pm 4,08$ | $13 \pm 3,95$ | $13 \pm 2,68$ | $5 \pm 2,47$ | $11 \pm 1,99$ |
| Отек легких | $40 \pm 7,16$ $p_{4-5} < 0,01$ | $25 \pm 8,84$ | $35 \pm 5,67$ | $52 \pm 3,91$ | $35 \pm 5,38$ | $47 \pm 3,21$ |
| Сердечная астма | $81 \pm 5,74$ | $71 \pm 9,28$ | $77 \pm 4,96$ | $71 \pm 3,55$ | $71 \pm 5,11$ | $71 \pm 2,91$ |
| Разрыв сердца | $9 \pm 4,07$ $p_{4-5} < 0,01$ | 0 | $6 \pm 2,74$ | $6 \pm 1,88$ | $4 \pm 2,15$ | $5 \pm 1,45$ |
| Аневризма | $28 \pm 6,52$ $p_{4-5} < 0,05, p_{1-2, 2-5, 3-6} < 0,01$ | 0 | $18 \pm 4,59$ | $40 \pm 3,84$ | $27 \pm 4,97$ | $36 \pm 3,08$ |
| Перикардит | $13 \pm 4,87$ $p_{4-5} < 0,05, p_{1-2} < 0,01$ | 0 | $8 \pm 3,3$ | $3 \pm 1,35$ | 0 | $2 \pm 0,91$ |
| Тромбоэмболия легочной артерии | $17 \pm 5,48$ | $8 \pm 5,64$ | $14 \pm 4,13$ | $21 \pm 3,22$ | $16 \pm 4,17$ | $20 \pm 2,56$ |
| Ранняя постинфарктная стенокардия | 0 $p_{1-4} < 0,05, p_{2-5, 3-6} < 0,01$ | 0 | 0 | $2 \pm 1,21$ | $9 \pm 3,2$ | $5 \pm 1,34$ |
| Тромбоэндокардит | $30 \pm 6,67$ $p_{3-6} < 0,05, p_{1-2, 2-5} < 0,01$ | $4 \pm 4,08$ | $21 \pm 4,84$ | $38 \pm 3,80$ | $27 \pm 4,97$ | $34 \pm 3,05$ |
| Синдром Дресслера | $4 \pm 2,94$ $p_{4-5} < 0,05$ | 0 | $3 \pm 1,96$ | $2 \pm 1,21$ | 0 | $2 \pm 0,82$ |
| Пневмония | $28 \pm 6,52$ | $17 \pm 7,61$ | $24 \pm 5,06$ | $29 \pm 3,57$ | $22 \pm 4,62$ | $27 \pm 2,85$ |
| Гидроперикардит | $17 \pm 5,48$ $p_{2-5} < 0,01$ | $4 \pm 4,08$ | $13 \pm 3,95$ | $20 \pm 3,15$ | $23 \pm 4,72$ | $21 \pm 2,62$ |
| Осложнения со стороны ЖКТ | $2 \pm 2,1$ | 0 | $1 \pm 1,4$ | 0 | $1 \pm 1,26$ | 0 |
| Психические нарушения | $6 \pm 3,57$ | 0 | $4 \pm 2,39$ | $1 \pm 0,61$ | $1 \pm 1,26$ | $1 \pm 0,58$ |

ковая недостаточность, аневризма сердца, пневмония, тромбоэндокардит и тромбоэмболия легочной артерии. Кардиогенный шок и разрывы миокарда встречались примерно с одинаковой частотой как при первичном, так и при повторном ИМ.

У большей части обследованных наблюдали 2–4 и более осложнений, обусловленных электрической нестабильностью, сократительной недостаточностью и механической несостоятельностью миокарда. Число осложнений и их комбинаций оказалось значительно больше у умерших пациентов. Среди умерших преобладали пациенты с повторным ИМ (60 %) с передней (49,5 %) или задней (36,5 %) локализацией. Классический ангинозный вариант течения ИМ встречался лишь у 12 %. Существенно возростала доля неангинозных форм как при первичном, так и при повторном ИМ. У 72 % пациентов с повторным и у 60 % с первичным ИМ превалировали признаки сердечной недостаточности. У 89 % больных наблюдали рецидивирующее течение ИМ. В структуре осложнений у умерших пациентов старше 60 лет преобладали отек легких (у 77 %), сердечная астма (у 78 %), кардиогенный шок (у 50 %), тромбоэмболия легочной артерии (у 51 %), тромбоэндокардит (у 15 %), пневмония (у 44 %), перикардит (у 20 %) и разрыв миокарда (у 18 %). Величина прогностического индекса Norris у умерших пациентов старше 60 лет с повторным ИМ оказалась выше, чем у лиц с первичным ИМ (соответственно, 15,47 и 14,38), а также значительно выше, чем у выживших больных. Этот показатель более всего коррелировал с числом осложнений ($r=0,60$), фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,46$) и длительностью заболевания ($r=0,30$).

Выводы

У мужчин пожилого и старческого возраста с первичным и, особенно, с повторным ИМ определяется одновременно три и более факторов риска, что свидетельствует о высоком коронарном риске. Наиболее часто наблюдали дислипотеинемию, артериальную гипертензию, психоэмоциональный стресс, наличие ХСН в анамнезе, связь заболевания с сезоном года и частотой ОРЗ и простудных заболеваний, нарушения сердечного ритма в анамнезе, курение и злоупотребление алкоголем. Среди сопутствующих заболеваний преобладали желчно-каменная и мочекаменная болезни и хронический бронхит, особенно у больных с повторным ИМ.

У мужчин старше 60 лет с первичным и повторным ИМ заболевание нередко протекает атипично, что затрудняет своевременную раннюю диагностику, госпитализацию и оказание ранней неотложной кардиологической помощи. В клинической картине заболевания в первые 24 ч обычно превалируют симптомы сердечной недостаточности по большому и малому кругу кровообращения и реже наблюдаются другие проявления ИМ. При повторном ИМ ангинозный вариант встречается ещё реже, а симптомы сердечной недостаточности более выражены, особенно у прогностически неблагоприятных больных. У мужчин старше 60 лет в большей степени при повторном ИМ с летальным исходом значительно чаще наблюдали отек легких, сердечную астму, аневризмы сердца, тромбоэндокардит, пневмонию и тромбоэмболию легочной артерии.

Литература

1. Абрамович С. Т., Михалевич И. М. Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения // *Клин. мед.* 2001. № 5. С. 30–32.
2. Анисимов В. Н., Лазебник Л. Б. Состояние и перспективы развития геронтологической науки в России // *Успехи геронтол.* 1997. № 1. С. 9–15.
3. Ардашев В. Н. Клинические варианты инфаркта миокарда, стратификация осложнений и исходов: Автореф. дис. докт. мед. наук. Л., 1990.
4. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности // *Сердеч. недостаточность.* 2002. Т. 3. № 2. С. 57–58.
5. Быкова Е. Г., Болдуева С. А., Монова И. А., Иванова М. И. Изучение структуры и частоты смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда // В сб.: Реабилитация больных, перенесших острый коронарный синдром: Матер. конф. 25–25 января 2008 г., СПб. С. 12–13.
6. Зволинская Е. Ю. Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009. № 8(6). Прилож. 1. С. 348–349.
7. *Здоровье пожилых: Доклад комитета экспертов ВОЗ.* Женева, 1992. С. 7–13.
8. *Национальные клинические рекомендации* / Под ред. Р. Г. Оганова. М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009.
9. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // *Кардиология.* 2007. Т. 47. № 1. С. 4–7.
10. Оганов Р. Г. Профилактическая кардиология: Рук. для врачей. М.: Проектно-издательский центр Media-77, 2007.
11. *Организация Объединенных Наций.* Основные факты. М.: Весь мир, 2000. С. 6–11.
12. Панов А. В. Как мы диагностируем и лечим инфаркт миокарда в Санкт-Петербурге // В сб.: Реабилитация больных, перенесших острый коронарный синдром: Матер. конф. 25–25 января 2008 г., СПб. С. 10–12.
13. Риберио Касадо Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система // *Клин. геронтол.* СПб. 2000. № 11–12. С. 97–101.
14. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда. М.: Мед. информ. агентство, 2003.
15. Чазов Е. И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // *Тер. арх.* 2002. Т. 74. № 9. С. 5–8.

16. Шабров А. В., Гордеев В. И., Ироносов В. Е. и др. Клиническая смерть и сердечно-легочная реанимация. СПб.: СПбГМА, 2000.

17. Шляхто Е. В. Сердечно-сосудистые заболевания. Фокус на профилактику // Домашний доктор. 2008. 28 сентября.

18. Cole J. H., Miller J. I., Sperling L. S., Weintraub W. S. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 41. № 4. P. 521–528.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 274–280

V. V. Yakovlev

RISK FACTORS AND FEATURES OF THE COURSE OF A PRIMARY AND RECURRENT HEART ATTACK OF THE MYOCARDIUM IN ELDERLY AND SENILE MEN

S. M. Kirov Military Medical Academy, 63 pr. Suvorovsky, St. Petersburg 193163;
e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru

To study the structure of the risk factors and features of the course of a primary and recurrent myocardial infarction in elderly and old age we investigated 443 patients in the first 48 hours of the disease. Significant prevalence of risk factors was established in men with myocardial infarction in St. Petersburg. In most patients, especially with recurrent myocardial infarction, three or more risk factors were determined at the same time, which indicates a high coronary risk. The most frequently we observed the dislipoproteinemia, arterial hypertension, psycho-emotional stress, heart failure in anamnesis, link of disease to the season of year, the frequency of acute respiratory infections and colds, cardiac arrhythmia in anamnesis, smoking and alcohol abuse. Among the associated diseases, the cholelithic disease, urolithiasis and chronic bronchitis prevailed, especially with recurrent myocardial infarction. In the clinical pattern of disease in the first 24 hours, symptoms of heart failure prevailed. Anginal variant of a recurrent myocardial infarction occurs even less frequently, and symptoms of heart failure are more expressed, especially in prognostically unfavorable patients.

Key words: *primary myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, risk factor, men, elderly and senile age*

Л. В. Васильева¹, Д. И. Лахин²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОРВАСТАТИНА (ЛИПТОНОРМА) В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹ Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: capc@vsma.ac.ru; ² Центральная городская клиническая больница г. Липецка, 398035 Липецк, ул. Космонавтов, 39; e-mail: cgkb@lipetsk.ru

В данной работе оценены эффекты Аторвастатина (Липтонорма) в дозе 10 мг/сут в течение 12 мес в отношении основных показателей липидного спектра крови у больных с метаболическим синдромом. Отмечен его положительный эффект не только в отношении общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но и в отношении триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, что подтверждает его благоприятное воздействие на основные показатели липидного спектра у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, Аторвастатин

Метаболический синдром (МС), представляющий собой взаимосочетание кардиоваскулярных, цереброваскулярных и метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [10], привлекает существенное внимание врачей всего мира. Это связано, с одной стороны, с широким распространением данной патологии в популяции взрослого населения, достигающей 25–30 % и увеличивающейся с возрастом [4, 13, 16], а с другой — с обратимостью метаболических нарушений при своевременно начатой адекватной терапии [11]. Ключевым звеном МС является инсулинорезистентность — нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями [14], при котором инсулинозависимые ткани организма (адипоциты, миоциты, гепатоциты) оказываются неспособны усваивать часть глюкозы, поступающей с пищей, при нормальном содержании инсулина в организме [10]. Существенная роль при этом отводится резистентности жировой ткани к инсулину, в результате которой инсулин оказывается не способен подавлять окисление липидов, что приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), которые, согласно циклу Ренделя, угнетают окисление глюкозы в мышцах [8]. Избыток СЖК активизирует процессы глюконеогенеза, приводит к повышенному

образованию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов, что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [7]. Но изменение липидных показателей носит не только количественный, но и качественный характер. Так, нередко при нормальной концентрации холестерина (ХС) ЛПНП у пациентов с МС эти липопротеиды имеют меньший размер, большую плотность, легче подвергаются перекисному окислению и мигрируют в субэндотелиальное пространство, инициируя быстрое образование атеросклеротической бляшки [3]. Таким образом, на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии отмечается увеличение содержания триглицеридов, ЛПОНП, ХС ЛПНП, СЖК, а также снижение ХС ЛПВП [12]. В масштабных эпидемиологических исследованиях была убедительно доказана прямая корреляция между уровнем ХС в крови и уровнем смертности от сердечно-сосудистых осложнений, кроме того, установлено, что коррекция липидных нарушений является важным фактором первичной и вторичной профилактики атеросклероза [6].

На сегодня наиболее распространенными препаратами для лечения гиперлипидемий являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины). В рандомизированных клинических исследованиях была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению общего ХС и ХС ЛПНП. При этом, было отмечено снижение частоты инфарктов миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной смерти более чем на 25–40 % [6]. Таким образом, представляется обоснованным применение статинов в лечении больных с МС.

Цель исследования — оценка эффективности препарата «Аторвастатин» (Липтонорм) в от-

ношении показателей липидного спектра крови у больных с МС.

Материалы и методы

В обследование включены 68 больных. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении Центральной городской клинической больницы г. Липецка в 2006–2008 гг. с диагностированным остеоартрозом. Обследованные были поделены на две группы. Основную группу составили 35 больных с МС — 26 женщин и 9 мужчин от 44 до 72 лет, принимавшие Аторвастатин. В контрольную группу, состоящую из 33 человек, вошли пациенты с МС — 25 женщин и 8 мужчин от 47 до 76 лет, получавшие патогенетическое лечение артроза и сопутствующей патологии.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). МС устанавливали при наличии у пациента трех и более следующих признаков [15]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии >102 см у мужчин, >88 см у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин, <1,3 ммоль/л у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В исследование не включали больных, имевших повышенную чувствительность к Аторвастатину. По мере необходимости пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, гипотензивную терапию и другие средства симптоматического лечения.

Биохимическими методами определяли показатели липидного спектра крови: общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Аторвастатин назначали в дозе 10 мг/сут. В контрольной и основной группах отслеживали показатели липидного спектра крови на 1–3-й, 7–10-й дни стационарного лечения, а также спустя 3, 6 и 12 мес. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину среднего показателя и ошибку среднего показателя. Достоверность различий изученных показате-

лей в контрольной и основной группах определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе статистически достоверных изменений уровня общего ХС обнаружено не было. На фоне диеты за время стационарного лечения отмечали незначительную тенденцию к снижению данного показателя (на 0,5%), в дальнейшем была обратная тенденция к росту уровня ХС суммарного (на 0,35% через 3 мес; 1,2% через 6 мес; 3,5% к концу исследования). Значения уровня триглицеридов имели подобную тенденцию — к снижению на 7–10-е сутки лечения в стационаре (на 2,6%) с последующим ростом (на 1,7% через 3 мес; 4,7% через 6 мес; 7,3% спустя 12 мес).

Среди пациентов, получавших Аторвастатин, было отмечено достоверное снижение показателя общего ХС на 14,4% ($p < 0,001$) на 7–10-е сутки терапии, в дальнейшем данный показатель снижался, составив 73,3% от первоначальных значений ($p < 0,001$) через 3 мес, 71,5% ($p < 0,001$) — через 6 мес, 68,7% ($p < 0,001$) — к концу исследования. В отношении показателя триглицеридов в основной группе наметилась тенденция к снижению на 7–10-е сутки на 7,8%, через 3 мес — на 12,8%. В дальнейшем отмечалось достоверное снижение данного показателя на 14,9% ($p < 0,01$) через 6 мес и 17,4% ($p < 0,01$) — через 12 мес.

При сравнении значений общего ХС и триглицеридов в контрольной и основной группах были выявлены достоверные различия по уровню общего ХС на 7–10-е сутки ($p < 0,01$), спустя 3, 6, 12 мес ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов в основной группе имел достоверно меньшие значения через 6 мес ($p < 0,05$) и 12 мес ($p < 0,01$), табл. 1.

В контрольной группе больных отмечалась тенденция к увеличению на 7–10-е сутки ХС ЛПВП на 2,9%, однако через 3 и 6 мес была отмечена обратная тенденция — к снижению данного показателя на 4,8 и 5,8%, соответственно. К концу исследования было отмечено достоверное снижение данного показателя на 12,5% ($p < 0,01$). Значения ХС ЛПНП за время стационарного лечения также имели тенденцию к снижению на 8,3%, через 3 и 6 мес наблюдалась обратная тенденция — уровень ХС ЛПНП вырос на 2,5 и 5,3%, соответственно, а к исходу 12 мес было отмечено достоверное увеличение данного показателя на 10,5% ($p < 0,01$).

Среди пациентов, принимавших Аторвастатин, на 7–10-е сутки была отмечена тенденция к росту

Динамика показателей общего ХС и триглицеридов у больных контрольной и основной групп за 12 мес

| Показатель | Группа | 1–3-й день | 7–10-й день | Через 3 мес | Через 6 мес | Через 12 мес |
|----------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Общий ХС, ммоль/л | Контрольная | 5,7±0,15 | 5,67±0,13 | 5,72±0,14 | 5,77±0,15 | 5,9±0,13 |
| | Основная | 6,03±0,15 | 5,16±0,12 | 4,42±0,10 | 4,31±0,11 | 4,14±0,10 |
| <i>p</i> | | нд | <0,01 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Триглицериды, моль/л | Контрольная | 2,33±0,13 | 2,27±0,12 | 2,37±0,12 | 2,44±0,13 | 2,5±0,13 |
| | Основная | 2,42±0,14 | 2,23±0,13 | 2,11±0,12 | 2,06±0,10 | 2,0±0,11 |
| <i>p</i> | | нд | нд | нд | <0,05 | <0,01 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: нд — различия недостоверны

данного показателя на 8,5 %, в дальнейшем удалось достичь достоверного увеличения уровня ХС ЛПВП до 113,2 % через 3 мес ($p < 0,05$), 116,0 % ($p < 0,01$) — через 6 мес, 118,8 % — к концу исследования. Значения ХС ЛПНП достоверно уменьшились уже на 7–10-е сутки на 18,9 % ($p < 0,001$) и в дальнейшем продолжали снижаться, составив 65,2 % от первоначальных значений ($p < 0,001$) через 3 мес, 63,7 % ($p < 0,001$) — через 6 мес, 61,3 % ($p < 0,001$) — к концу исследования (табл. 2).

При сравнении показателей ХС ЛПВП и ХС ЛПНП среди пациентов обеих групп выяснилось, что в основной группе значения ХС ЛПВП были достоверно выше через 3, 6 и 12 мес терапии ($p < 0,001$) по отношению к больным контрольной группы. Уровень ХС ЛПНП оказался достоверно ниже в основной группе пациентов уже на 7–10-е сутки ($p < 0,05$), через 3, 6 и 12 мес ($p < 0,001$).

На сегодня статины стали самыми популярными препаратами в мире [1]. Эффективный контроль уровня липидов и липопротеидов, как основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, является основной задачей вторичной профилактики осложнений атеросклероза. При этом установлено, что степень снижения ХС ЛПНП

прямо пропорциональна уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений [2]. Однако в последние годы открыты многие плеiotропные эффекты статинов: антиоксидантное, противовоспалительное действие (способность снижать уровень С-реактивного белка, фибриногена и фактора некроза опухоли- α , устранять эндотелиальную дисфункцию), воздействие на сигнальную систему инсулина, проангиогенные эффекты [1, 2, 5, 9], что подтверждает обоснованность применения данной группы препаратов у пациентов с МС.

Выводы

В нашем исследовании на фоне терапии Аторвастатином нежелательных побочных эффектов, требующих отмены препарата, обнаружено не было. При этом удалось достичь достоверного снижения уровня общего ХС до 31,3 %, ХС ЛПНП — до 38,7 %, при этом также было отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов до 17,4 % и увеличение уровня ХС ЛПВП на 18,8 %. Известно, что статины воздействуют, главным образом, на значения общего ХС и ХС ЛПНП [5, 9]. Однако при использовании Аторвастатина получены достоверные результаты в отношении показателей триглицеридов и ХС

Динамика показателей ХС ЛПВП и ХС ЛПНП у больных контрольной и основной групп за 12 мес

| Показатель | Группа | 1–3-й день | 7–10-й день | Через 3 мес | Через 6 мес | Через 12 мес |
|------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| ХС ЛПВП, ммоль/л | Контрольная | 1,04±0,04 | 1,07±0,03 | 0,99±0,03 | 0,98±0,03 | 0,91±0,02 |
| | Основная | 1,06±0,04 | 1,15±0,04 | 1,20±0,04 | 1,23±0,03 | 1,26±0,03 |
| <i>p</i> | | нд | нд | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | Контрольная | 3,99±0,11 | 3,66±0,10 | 4,09±0,09 | 4,2±0,09 | 4,41±0,09 |
| | Основная | 4,08±0,13 | 3,31±0,12 | 2,66±0,12 | 2,6±0,10 | 2,50±0,08 |
| <i>p</i> | | нд | нд | нд | <0,01 | <0,001 |

ЛПВП [2, 6]. В нашем исследовании наиболее значимых изменений удалось достичь по уровню общего ХС и ХС ЛПНП, при этом под воздействием препарата достоверно уменьшился уровень триглицеридов и выросли значения ХС ЛПВП, что подтверждает его благоприятное воздействие на основные компоненты липидного спектра крови. Таким образом, Аторвастатин доказал свою безопасность и эффективность в отношении дислипидемии, одного из основных компонентов МС, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с МС для нормализации липидного обмена и снижения рисков сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Аметов А. С., Сокарева Е. В. Статины в профилактике и управлении сахарным диабетом 2 типа // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 11. С. 922–925.
2. Балахонова Т. В., Зубарева М. Ю., Кухарчук В. В. и др. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ИБС и дислипидемией // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 10. С. 790–795.
3. Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Мкртумян А. М. Коррекция метаболических нарушений при висцеральном ожирении метформином (багомет) // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 6. С. 496–500.
4. Дедов И. И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. М., 2000.
5. Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Статины и печень: тупик или новые горизонты? // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 4. С. 210–215.
6. Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика аторвастатина — препарата Тулип — у больных с гиперлипидемией // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 2. С. 122–127.
7. Ермачек Е. А., Кондрашкина Е. В., Кровицова Е. В. Особенности гормонального метаболизма у мужчин, больных ожирением // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 2. С. 85–88.
8. Кононенко И. В., Сурикова Е. В., Анциферов М. Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // Пробл. эндокринологии. 1999. № 2. С. 36–41.
9. Лупанов В. П. Терапия симвастатином нарушений липидного обмена — важный фактор вторичной профилактики атеросклероза // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 11. С. 1587–1593.
10. Мельник М. В., Шилов А. М. Статины в лечении метаболического синдрома // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 5. С. 395–400.
11. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005.
12. Ferland M., Despers J. P., Nadeau A. Contribution of glucose tolerance and plasma insulin levels to the relationships between body fat distribution and plasma lipoprotein levels in women // Int. J. Obstet. 1991. Vol. 15. № 10. P. 677–688.
13. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes. 1992. Vol. 41. P. 715–722.
14. Reaven G. V. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
15. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) NIH Publication, 2005. Vol. 5. № 01-3670.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 281–284

L. V. Vasileva¹, D. I. Lakhin²

EFFICIENCY OF ATORVASTATIN (LIPTONORM) CONCERNING INDICATORS OF THE LIPID SPECTRUM OF BLOOD IN PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME

¹ Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy, 10 ul. Studencheskaya, Voronezh 394036; e-mail: canc@vsma.ac.ru; ² Central City Clinical Hospital, 39 ul. Cosmonavtov, Lipetsk 398035; e-mail: cgkb@lipetsk.ru

In this work the effects of Atorvastatin (liptonorm) in a dosage of 10 mg/24h during 12 months concerning the basic indicators of a lipid spectrum of blood in the patients with a metabolic syndrome are estimated. We have noticed its positive effect concerning not only the general cholesterol and cholesterol lipoprotein of low density, but also concerning triglycerol and cholesterol lipoprotein of high density, which confirms its favorable influence on the basic indicators of a lipid spectrum in the patients with a metabolic syndrome.

Key words: a metabolic syndrome, dyslipidemia, Atorvastatin

В. А. Кондурцев, Н. О. Захарова, О. И. Фёдорова, А. В. Селезнёв

КОМПЬЮТЕРНАЯ МОРФОМЕТРИЯ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

С целью изучения реакции крови у лиц разного возраста и пола при пневмонии обследованы 116 больных внебольничной бактериальной пневмонией (80 мужчин и 36 женщин), которые были разделены на три возрастные группы: 18–44 лет, 45–59 и 60–74 года, контрольные группы составили 16 и 14 практически здоровых мужчин и женщин, соответственно. Всем обследованным проведена компьютерная морфометрия лейкоцитов периферической крови. Выявлена разная реакция лимфоцитов на воспаление легких у мужчин и женщин молодого и среднего возраста. Получены косвенные указания на снижение уровня активации лимфоцитов у женщин в молодом и среднем возрасте при развитии пневмонии. У пожилых больных пневмонией размеры лимфоцитов не изменяются относительно контрольных групп, что свидетельствует о нарушении иммунного ответа на воспаление. Половых отличий в реакции моноцитов на воспаление легких нет. У больных всех возрастных групп при пневмонии размеры моноцитов уменьшаются за счет ядер, что указывает на ускоренное их производство в костном мозге. Отсутствие увеличения цитоплазматически-ядерного отношения у пожилых больных указывает на меньшую степень активации моноцитов в данной группе больных. Тенденция к уменьшению размеров нейтрофилов объясняется ускоренным делением предшественников зрелых нейтрофилов. Увеличение цитоплазматически-ядерного отношения нейтрофилов у больных пневмонией женщин молодого и среднего возраста относительно контрольной группы указывает на большую степень активации нейтрофильного звена в этих группах.

Ключевые слова: компьютерная морфометрия, лейкоциты, пневмония, кровь

Демографические особенности современного общества характеризуются ростом средней продолжительности жизни и увеличением численности людей пожилого и старческого возраста [11, 24]. Процесс старения населения многих стран обуславливает необходимость изучения физиологии и патологии, имеющих место в старости, а также развития и совершенствования специализированной гериатрической помощи. Существуют особенности нормальных показателей системы крови при старении [9, 13]. В старческом возрасте нарушается процесс адгезии, хемотаксиса нейтрофилов, уменьшается их способность к фагоцитозу [3], функциональная активность макрофагов падает [16],

нарушаются эффекторная и регуляторная функции лимфоцитов [7, 19]. В процессе старения в иммунной системе происходят выраженные изменения, приводящие к развитию иммунодепрессивного состояния [16, 23], что оказывает влияние на течение многих заболеваний воспалительного характера, в том числе пневмонии. Несмотря на достигнутые успехи в лечении внебольничной пневмонии, по-прежнему ее роль в структуре заболеваемости и смертности остается значимой. При этом в старших возрастных группах частота и смертность вследствие пневмонии существенно возрастают [18, 22].

Все это диктует необходимость совершенствования методов оценки тяжести воспалительного процесса этой формы патологии. В первую очередь, это касается изменений клеток периферической крови. Мнения исследователей о состоянии клеток крови у больных пневмонией разного возраста противоречивы. Сведения об изменениях морфологии клеток крови у этих больных немногочисленны, кроме того, в ходе выполнения этих наблюдений не использованы многие из предложенных в последние годы новых методов исследования количественных и качественных свойств форменных элементов крови. В частности, для объективизации морфологической диагностики предпринимаются попытки использовать методы морфометрии, проточной и сканирующей цитометрии [1, 21]. При этом, в последнее время все более очевидными становятся преимущества методов количественной цитологии: стандартный подход к исследуемому материалу, объективизация, повышение воспроизводимости получаемых результатов, автоматизация сложных процессов измерения и машинная классификация клеток [8]. Стремление получить принципиально новые данные об объекте заставляет переходить от визуального наблюдения к измерению характеристик объекта по его изображению, от микроскопии к морфометрии. Морфометрические исследова-

ния гемоизображений распространены в практике лабораторного анализа. Так, В. М. Погорелов и соавт. [15], В. М. Погорелов и Г. И. Козинец [14] проводили «диагностическую морфометрию» бластных клеток костного мозга больных острым миелоидным лейкозом. Р. Н. Шишина и соавт. [20] выполняли компьютерную морфометрию лимфоцитов периферической крови при апластической анемии.

Компьютерная морфометрия не только позволяет получить математические характеристики клеточной популяции, но и дает возможность судить об активности внутриклеточных процессов. Очевидно, что при активации процессов метаболизма в клетке увеличивается ее площадь, ядро становится более рыхлым и увеличивается в размере [12]. Морфофункциональное состояние лимфоцитов отражают качественные и, особенно, количественные характеристики клеток.

Ю. Б. Виноградская и соавт. [4], проводя витальную компьютерную фазовую морфометрию клеток периферической крови, показала, что морфометрические показатели (диаметр, периметр, площадь и объем) отражают морфологические особенности и функциональную полноценность клеток, в частности уровень активации, пролиферации и дифференциации лимфоцитов. Анализ распределения лимфоцитов по величине их диаметра помогает характеризовать особенности внутривитального состава иммунокомпетентных клеток.

Целью нашего исследования явилась оценка морфологических особенностей клеток периферической крови (лимфоцитов, моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов) у больных различного возраста и пола в активной фазе пневмонии.

Материалы и методы

Обследованы 116 больных внебольничной бактериальной пневмонией разного возраста (деление на возрастные группы произведено согласно рекомендациям семинара геронтологов и ВОЗ (Киев, 1963)): 1-я группа — больные молодого возраста (18–44 года), 2-я — больные среднего возраста (45–59 лет) и 3-я — больные пожилого возраста (60–74 года). Все больные не имели сопутствующих аутоиммунных заболеваний и были разделены на группы по полу и возрасту. Больных пневмонией 1-й возрастной группы было 49 (34 мужчины и 15 женщин), 2-й группы — 32 (22 мужчины и 10 женщин), 3-й группы — 35 (24 мужчины и 11 женщин). Контрольную группу составили 30 прак-

тически здоровых человек (16 мужчин и 14 женщин) 18–44 лет, то есть люди молодого возраста. Мы согласны с мнением В. М. Дильмана [5], который, рассматривая одну из моделей развития болезней — онтогенетическую, предлагает отказаться от критерия «возрастной нормы». Он считает, что норма едина, поэтому необходимо основываться на критериях «идеальной нормы» (то есть соотношения возрастных сдвигов для каждого индивидуума к его показателям в возрасте 20–25 лет) или «оптимальной нормы», при которой минимальна частота главных неинфекционных болезней и, соответственно, минимальны нарушения, формирующие эти болезни.

Всем обследованным при поступлении в стационар проведены общий анализ крови и компьютерная морфометрия лейкоцитов периферической крови в стандартно приготовленных мазках периферической крови, окрашенных по Паппенгейму. Поскольку показатели морфометрии клеток периферической крови существенно отличаются у мужчин и женщин, анализ их проведен отдельно. С помощью системы анализа изображения, состоящей из микроскопа проходящего света «AxioStar+» фирмы «Carl Zeiss» (объектив 100 МИ), видеокамеры «JVC 1/2», персонального компьютера и программы анализа изображений «Image Tool», была проведена морфометрия клеток крови. Проводили выделение границ клеток, их ядер и измерение диаметров клеток. В каждом наблюдении определяли площадь клеток и ядер 50 лимфоцитов, 25 моноцитов, 25 нейтрофилов, по два перпендикулярных диаметра 50 лимфоцитов. Всего измерено 7300 лимфоцитов (701 и 800 в контрольных группах женщин и мужчин и по 745 и 1705, 500 и 1097, 549 и 1203 в группах больных пневмонией женщин и мужчин молодого, среднего и пожилого возраста, соответственно), 3553 моноцита (349 и 395 в контрольных группах женщин и мужчин, и по 374 и 799, 249 и 541, 272 и 574 в группах больных пневмонией женщин и мужчин молодого, среднего и пожилого возраста, соответственно), 3632 нейтрофила (349 и 398 в контрольных группах женщин и мужчин и по 374 и 828, 248 и 559, 276 и 600 в группах больных пневмонией женщин и мужчин молодого, среднего и пожилого возраста, соответственно), см. табл. 2 и 3. С помощью объект-микрометра была проведена калибровка системы анализа изображения, при которой было найдено соответствие микрометров к пикселям на экране монитора.

Первичные морфометрические показатели — площадь клетки (S_k) и площадь ядра (S_j) — в дальнейшем применяли в расчетах цитоплазменно-ядерного отношения (ЦЯО). Его определяли по формуле: $ЦЯО = \frac{S_k - S_j}{S_j}$. Вычисляли средний диаметр лимфоцита. Полученные результаты обрабатывали после проверки нормальности распределения методом вариационной статистики с применением t -критерия Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что уровень лейкоцитов периферической крови у больных пневмонией трех групп ($7,2 \cdot 10^9/\text{л}$, $8,2 \cdot 10^9/\text{л}$, $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно) значимо выше, чем у здоровых ($5,8 \cdot 10^9/\text{л}$), табл. 1. Только у пожилых больных абсолютное число лимфоцитов ($1,450 \cdot 10^9/\text{л}$) уменьшено относительно контрольной группы ($2,028 \cdot 10^9/\text{л}$) и молодых больных ($1,835 \cdot 10^9/\text{л}$). Относительное число лимфоцитов крови у больных пневмонией существенно уменьшено во всех возрастных группах (26,0; 25,3 и 24,3 %, соответственно) по сравнению с контрольной группой (34,7 %). Относительное и абсолютное число плазмочитов увеличено у молодых больных пневмонией (0,14 %, $0,0085 \cdot 10^8/\text{л}$, соответственно), см. табл. 1.

У пожилых больных пневмонией морфометрические параметры лимфоцитов не изменены по сравнению с контрольной группой (табл. 2 и 3). Площадь клетки, ядра и цитоплазмы лимфоцитов у больных пневмонией женщин молодого ($106,5 \text{ мкм}^2$, $63,0 \text{ мкм}^2$, $43,5 \text{ мкм}^2$, соответственно) и среднего возраста ($114,0 \text{ мкм}^2$, $64,5 \text{ мкм}^2$, $49,5 \text{ мкм}^2$, соответственно) уменьшается по сравнению с показателями в контрольной группе ($122,7 \text{ мкм}^2$, $69,6 \text{ мкм}^2$, $53,2 \text{ мкм}^2$, соответственно) и в 3-й группе ($122,0 \text{ мкм}^2$, $68,4 \text{ мкм}^2$, $53,6 \text{ мкм}^2$, соответственно). Значимы различия площади клетки и цитоплазмы лимфоцитов между 1-й и 2-й группами больных пневмонией женщин (см. табл. 2). У больных пневмонией мужчин молодого ($53,4 \text{ мкм}^2$) и среднего возраста ($55,8 \text{ мкм}^2$) цитоплазма лимфоцитов увеличивается по сравнению со здоровыми добровольцами ($50,1 \text{ мкм}^2$) и пожилыми больными ($49,7 \text{ мкм}^2$). У больных пневмонией мужчин среднего возраста по сравнению с контрольной группой ($70,0 \text{ мкм}^2$, 0,68) и пожилы-

ми ($68,8 \text{ мкм}^2$, 0,70) уменьшается площадь ядра лимфоцитов ($67,7 \text{ мкм}^2$) и увеличивается ЦЯО (0,81). Есть различия у больных пневмонией мужчин между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами по размерам площади клетки, ядра, цитоплазмы, диаметру лимфоцитов, а также между 1-й и 2-й группами по площади ядра и цитоплазмы (см. табл. 3).

Таким образом, у пожилых больных пневмонией размеры лимфоцитов не изменяются относительно здоровых, что свидетельствует о нарушении иммунного ответа на воспаление в этой группе. В группах больных пневмонией молодого и среднего возраста выявлена различная реакция лимфоцитов у мужчин и женщин. Характер изменений морфометрических показателей лимфоцитов (уменьшение площади лимфоцитов, их ядра, цитоплазмы, отсутствие увеличения ЦЯО) может свидетельствовать о снижении метаболизма в лимфоцитах при развитии воспаления легких у женщин в молодом и среднем возрасте [12], а вследствие этого — и о снижении уровня активации лимфоцитов у них [5]. В доступной нам литературе мы не нашли указаний о существенных различиях в функционировании клеточного звена иммунной системы у взрослых женщин и мужчин. А. М. Королюк [10] отмечает половое различие в характере сдвигов в функции иммунной системы у подростков. Можно предположить разную реакцию лимфоцитов на фоне различного гормонального фона в группах людей молодого и среднего возраста.

Популяция лимфоцитов неоднородна и представляет собой сложную мозаику клеточных форм, отличающихся друг от друга как по функции, так и по микроструктуре. Лимфоциты имеют разные размеры: так, незрелые тимоциты ($cytCD3+TdT+$) являются крупными бластами и клетками среднего размера. $CD45RO+$ T -клетки (T -клетки памяти) по размеру несколько больше $CD45RA+$ клеток (наивных), но мельче активированных T -клеток. Первичные фолликулы лимфоцитов и зона мантии вторичных фолликулов состоят из малых лимфоцитов [17]. Кроме того, известно, что естественные киллерные клетки имеют морфологию больших гранулярных лимфоцитов, причем их количество увеличивается в старших возрастных группах [16]. Возможно, изменение соотношений субпопуляций лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови, а вследствие этого — размеров клеток у мужчин и женщин молодого и среднего возраста происходит по-разному, поэтому по-разному изменяются морфометрические параметры лимфоцитов.

Таблица 1

Показатели периферической крови у больных пневмонией

| Показатель | Контрольная группа | | | 1-я группа | | | 2-я группа | | | 3-я группа | | |
|--|---------------------------------|--------|-------|------------------------|---------|-------|-----------------------|---------|-------|-----------------------------|---------------------------|-------|
| | M | s | n | M | s | n | M | s | n | M | s | n |
| | Эритроциты, ·10 ⁹ /л | 4,36 | 0,064 | 30 | 4,37 | 0,096 | 49 | 4,25 | 0,122 | 32 | 4,05 ^{*(1), *2)} | 0,101 |
| Гемоглобин, г/л | 137,2 | 1,64 | 30 | 141,1 | 3,46 | 49 | 133,4 | 3,66 | 32 | 127,8 ^{*(1), *2)} | 3,62 | 35 |
| СОЭ, мм/час | 5,2 | 0,47 | 30 | 24,3 ^{*(1)} | 2,54 | 49 | 31,9 ^{*(1)} | 3,46 | 32 | 32,7 ^{*(1), *2)} | 2,95 | 35 |
| Тромбоциты, ·10 ⁹ /л | 279,6 | 10,50 | 30 | 307,8 | 15,36 | 49 | 319,2 | 24,98 | 32 | 266,7 | 19,31 | 35 |
| Лейкоциты, ·10 ⁹ /л | 5,8 | 0,18 | 30 | 7,2 ^{*(1)} | 0,35 | 49 | 8,2 ^{*(1)} | 0,769 | 32 | 6,8 ^{*(1)} | 0,490 | 35 |
| Базофилы, % | 0,6 | 0,14 | 30 | 0,4 | 0,08 | 49 | 0,5 | 0,141 | 32 | 0,4 | 0,127 | 35 |
| Базофилы абс., ·10 ⁹ /л | 0,033 | 0,0089 | 30 | 0,027 | 0,0056 | 49 | 0,042 | 0,0122 | 32 | 0,027 | 0,0086 | 35 |
| Эозинофилы, % | 2,0 | 0,307 | 30 | 2,9 | 0,484 | 49 | 2,4 | 0,470 | 32 | 2,1 | 0,475 | 35 |
| Эозинофилы абс., ·10 ⁹ /л | 0,115 | 0,0186 | 30 | 0,199 ^{*(1)} | 0,0309 | 49 | 0,159 | 0,0279 | 32 | 0,118 | 0,0293 | 35 |
| Миелоциты, % | 0 | 0 | 30 | 0,04 | 0,029 | 49 | 0,03 | 0,032 | 32 | 0,26 | 0,206 | 35 |
| Миелоциты абс., ·10 ⁹ /л | 0 | 0 | 30 | 0,0029 | 0,00209 | 49 | 0,0026 | 0,00262 | 32 | 0,0211 | 0,01794 | 35 |
| Метамиелоциты, % | 0 | 0 | 30 | 0,0027 | 0,00191 | 49 | 0,0039 | 0,00286 | 32 | 0,0158 ^{*(1), *2)} | 0,00657 | 35 |
| Метамиелоциты абс., ·10 ⁹ /л | 1,3 | 0,27 | 30 | 4,7 ^{*(1)} | 0,729 | 49 | 3,9 ^{*(1)} | 0,90 | 32 | 3,8 ^{*(1)} | 0,77 | 35 |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % | 0,076 | 0,0168 | 30 | 0,331 ^{*(1)} | 0,0563 | 49 | 0,437 ^{*(1)} | 0,1319 | 32 | 0,244 ^{*(1)} | 0,0533 | 35 |
| Палочкоядерные нейтрофилы абс., ·10 ⁹ /л | 55,6 | 1,55 | 30 | 56,5 | 1,59 | 49 | 59,1 | 2,33 | 32 | 61,0 | 2,33 | 35 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % | 3,186 | 0,112 | 30 | 4,168 ^{*(1)} | 0,2624 | 49 | 5,151 ^{*(1)} | 0,6221 | 32 | 4,450 ^{*(1)} | 0,4529 | 35 |
| Сегментоядерные нейтрофилы абс., ·10 ⁹ /л | 34,7 | 1,57 | 30 | 26,0 ^{*(1)} | 1,54 | 49 | 25,3 ^{*(1)} | 2,30 | 32 | 24,3 ^{*(1)} | 2,18 | 35 |
| Лимфоциты, % | 2,028 | 0,1231 | 30 | 1,835 | 0,1071 | 49 | 1,719 | 0,1289 | 32 | 1,450 ^{*(1), *2)} | 0,1156 | 35 |
| Лимфоциты абс., ·10 ⁹ /л | 5,8 | 0,51 | 30 | 9,3 ^{*(1)} | 0,57 | 49 | 8,6 ^{*(1)} | 0,76 | 32 | 7,7 ^{*(1)} | 0,57 | 35 |
| Моноциты, % | 0,335 | 0,0325 | 30 | 0,655 ^{*(1)} | 0,0519 | 49 | 0,719 ^{*(1)} | 0,1027 | 32 | 0,515 ^{*(1)} | 0,0475 | 35 |
| Моноциты абс., ·10 ⁹ /л | 0 | 0 | 30 | 0,143 ^{*(1)} | 0,0506 | 49 | 0,031 | 0,0313 | 32 | 0,143 | 0,0737 | 35 |
| Плазмочиты, % | 0 | 0 | 30 | 0,0085 ^{*(1)} | 0,00317 | 49 | 0,0045 | 0,00451 | 32 | 0,0069 | 0,00381 | 35 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *¹⁾ достоверность различий между показателями у здоровых и больных, $p < 0,05$; *²⁾ достоверность различий между показателями у больных 1-й и 3-й групп, $p < 0,05$; n — число обследованных в наблюдаемых группах

Таблица 2

Морфометрические показатели клеток крови у женщин, больных пневмонией

| Морфометрический показатель | Контрольная группа | | | 1-я группа | | | 2-я группа | | | 3-я группа | | |
|--|--|-------|------|----------------------|----------------------|------|--------------------------|---------------------------|------|--------------------------------|---------------------------|------|
| | M | s | n | M | s | n | M | s | n | M | s | n |
| | Площадь (S) лимфоцитов, мкм ² | 122,7 | 1,68 | 701 | 106,5* ¹⁾ | 1,49 | 745 | 114,0* ^{1), *4)} | 1,92 | 500 | 122,0* ^{2), *3)} | 1,75 |
| S ядра лимфоцитов, мкм ² | 69,6 | 0,59 | 701 | 63,0* ¹⁾ | 0,60 | 745 | 64,5* ¹⁾ | 0,64 | 500 | 68,4* ^{2), *3)} | 0,60 | 549 |
| S цитоплазмы лимфоцитов, мкм ² | 53,2 | 1,22 | 701 | 43,5* ¹⁾ | 1,04 | 745 | 49,5* ^{1), *4)} | 1,45 | 500 | 53,6* ^{2), *3)} | 1,30 | 549 |
| ЦЯО лимфоцитов | 0,73 | 0,014 | 701 | 0,73 | 0,075 | 745 | 0,73 | 0,017 | 500 | 0,75 | 0,015 | 549 |
| Диаметр лимфоцитов, мкм | 12,3 | 0,091 | 701 | 11,1 | 0,081 | 745 | 11,5* ⁴⁾ | 0,098 | 500 | 11,9* ^{2), *3)} | 0,090 | 549 |
| S моноцитов, мкм ² | 221,6 | 1,72 | 349 | 211,5* ¹⁾ | 2,17 | 374 | 211,3* ¹⁾ | 2,95 | 249 | 212,6* ¹⁾ | 2,72 | 272 |
| S ядра моноцитов, мкм ² | 117,4 | 0,74 | 349 | 107,1* ¹⁾ | 0,80 | 374 | 106,6* ¹⁾ | 0,88 | 249 | 110,6* ^{1), *2), *3)} | 0,85 | 272 |
| S цитоплазмы моноцитов, мкм ² | 104,2 | 1,48 | 349 | 104,3 | 1,76 | 374 | 104,7 | 2,52 | 249 | 101,9 | 2,29 | 272 |
| ЦЯО моноцитов | 0,90 | 0,013 | 349 | 0,98* ¹⁾ | 0,016 | 374 | 0,98* ¹⁾ | 0,022 | 249 | 0,92* ^{2), *3)} | 0,018 | 272 |
| S нейтрофилов, мкм ² | 164,4 | 1,14 | 349 | 151,6* ¹⁾ | 1,03 | 374 | 149,7* ¹⁾ | 1,28 | 248 | 150,9* ¹⁾ | 1,49 | 276 |
| S ядра нейтрофилов, мкм ² | 66,4 | 0,52 | 349 | 58,3* ¹⁾ | 0,49 | 374 | 57,8* ¹⁾ | 0,52 | 248 | 59,9* ^{1), *2), *3)} | 0,55 | 276 |
| S цитоплазмы нейтрофилов, мкм ² | 97,9 | 0,92 | 349 | 93,3* ¹⁾ | 0,91 | 374 | 91,9* ¹⁾ | 1,07 | 248 | 90,9* ¹⁾ | 1,23 | 276 |
| ЦЯО нейтрофилов | 1,50 | 0,016 | 349 | 1,69* ¹⁾ | 0,070 | 374 | 1,62* ¹⁾ | 0,023 | 248 | 1,54* ³⁾ | 0,022 | 276 |

Примечание. Здесь и в табл. 3: *³⁾ достоверность различий между показателями у больных 2-й и 3-й групп, $p < 0,05$; *⁴⁾ достоверность различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп, $p < 0,05$; n — число измеренных клеток в наблюдаемых группах

Относительное и абсолютное число моноцитов крови увеличено относительно контрольной группы (5,8 % и $0,335 \cdot 10^9/\text{л}$) у всех больных пневмонией (9,3; 8,6; 7,7 % и $0,655 \cdot 10^9/\text{л}$, $0,719 \cdot 10^9/\text{л}$, $0,515 \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно), см. табл. 1.

У больных пневмонией площадь моноцитов ($211,5 \text{ мкм}^2$, $211,3 \text{ мкм}^2$, $212,6 \text{ мкм}^2$ — у женщин; $213,8 \text{ мкм}^2$, $212,6 \text{ мкм}^2$, $211,5 \text{ мкм}^2$ — у мужчин) уменьшена за счет уменьшения площади ядра ($107,1 \text{ мкм}^2$, $106,6 \text{ мкм}^2$, $110,6 \text{ мкм}^2$ — у женщин, $108,6 \text{ мкм}^2$, $107,7 \text{ мкм}^2$, $108,4 \text{ мкм}^2$ — у мужчин). ЦЯО увеличивается у больных молодого ($0,98$ у женщин и $0,99$ у мужчин) и среднего возраста ($0,98$ у женщин и мужчин). Половых отличий в реакции моноцитов на воспаление легких не выявлено, лишь площадь ядра моноцитов и ЦЯО у пожилых женщин, больных пневмонией, имеет значимое различие с этими показателями у женщин, больных пневмонией, 1-й и 2-й возрастных групп (см. табл. 2 и 3).

Учитывая известный факт, что при созревании клетки от монобласта до макрофага она претерпевает ряд как функциональных, так и морфологических изменений, в том числе и размеров клеток [6], можно предположить, что по мере увеличения возраста моноцита, циркулирующего в крови, он увеличивается в размерах. При анализе морфометрических показателей обращает на себя внимание, что размеры моноцитов и их ядер уменьшаются. Это можно объяснить тем, что при воспалении в крови появляются более молодые моноциты, которые имеют меньшие размеры. Отсутствие увеличения ЦЯО у пожилых больных может указывать на меньшую степень активации моноцитов и ухудшение реагирования моноцитарного звена иммунной резистентности организма в данной группе больных.

У больных пневмонией относительное и абсолютное число метамиеоцитов ($0,17\%$ и $0,016 \cdot 10^9/\text{л}$, со-

Морфометрические показатели клеток крови у мужчин, больных пневмонией

| Морфометрический показатель | Контрольная группа | | | 1-я группа | | | 2-я группа | | | 3-я группа | | |
|--|--------------------|-------|-----|-----------------------|-------|------|--|-------|------|--|-------|------|
| | M | s | n | M | s | n | M | s | n | M | s | n |
| Площадь (S) лимфоцитов, мкм ² | 120,1 | 1,52 | 800 | 123,7 | 1,08 | 1705 | 123,5 | 1,38 | 1097 | 118,5* ⁽²⁾ , * ⁽³⁾ | 1,20 | 1203 |
| S ядра лимфоцитов, мкм ² | 70,0 | 0,52 | 800 | 70,2 | 0,43 | 1705 | 67,7* ⁽¹⁾ , * ⁽⁴⁾ | 0,48 | 1097 | 68,8* ⁽²⁾ , * ⁽³⁾ | 0,45 | 1203 |
| S цитоплазмы лимфоцитов, мкм ² | 50,1 | 1,12 | 800 | 53,4* ⁽¹⁾ | 0,78 | 1705 | 55,8* ⁽¹⁾ , * ⁽⁴⁾ | 1,04 | 1097 | 49,7* ⁽²⁾ , * ⁽³⁾ | 0,86 | 1203 |
| ЦЯО лимфоцитов | 0,68 | 0,013 | 800 | 0,85 | 0,113 | 1705 | 0,81* ⁽¹⁾ | 0,018 | 1097 | 0,70* ⁽³⁾ | 0,017 | 1203 |
| Диаметр лимфоцитов, мкм | 12,3 | 0,081 | 800 | 11,9 | 0,056 | 1705 | 11,9 | 0,069 | 1097 | 11,7* ⁽²⁾ , * ⁽³⁾ | 0,061 | 1203 |
| S моноцитов, мкм ² | 222,0 | 1,71 | 395 | 213,8* ⁽¹⁾ | 1,48 | 799 | 212,6* ⁽¹⁾ | 2,09 | 541 | 211,5* ⁽¹⁾ | 1,74 | 574 |
| S ядра моноцитов, мкм ² | 116,2 | 0,67 | 395 | 108,6* ⁽¹⁾ | 0,54 | 799 | 107,7* ⁽¹⁾ | 0,76 | 541 | 108,4* ⁽¹⁾ | 0,61 | 574 |
| S цитоплазмы моноцитов, мкм ² | 105,8 | 1,52 | 395 | 105,2 | 1,29 | 799 | 104,9 | 1,74 | 541 | 103,0 | 1,48 | 574 |
| ЦЯО моноцитов | 0,92 | 0,014 | 395 | 0,99* ⁽¹⁾ | 0,024 | 799 | 0,98* ⁽¹⁾ | 0,016 | 541 | 0,95 | 0,014 | 574 |
| S нейтрофилов, мкм ² | 164,3 | 1,16 | 398 | 163,7 | 0,91 | 828 | 158,6* ⁽¹⁾ , * ⁽⁴⁾ | 1,20 | 559 | 155,9* ⁽¹⁾ , * ⁽²⁾ | 1,03 | 600 |
| S ядра нейтрофилов, мкм ² | 64,6 | 0,48 | 398 | 63,0* ⁽¹⁾ | 0,41 | 828 | 60,5* ⁽¹⁾ , * ⁽⁴⁾ | 0,53 | 559 | 60,8* ⁽¹⁾ , * ⁽²⁾ | 0,47 | 600 |
| S цитоплазмы нейтрофилов, мкм ² | 99,7 | 0,96 | 398 | 100,6 | 0,80 | 828 | 98,1* ⁽⁴⁾ | 0,97 | 559 | 95,2* ⁽¹⁾ , * ⁽²⁾ , * ⁽³⁾ | 0,89 | 600 |
| ЦЯО нейтрофилов | 1,60 | 0,050 | 398 | 1,65 | 0,016 | 828 | 1,66 | 0,017 | 559 | 1,64 | 0,041 | 600 |

ответственно) увеличено только у больных пожилого возраста, а относительное и абсолютное число палочкоядерных нейтрофилов ($4,7\%$ и $0,331 \cdot 10^9/\text{л}$, $3,9\%$ и $0,437 \cdot 10^9/\text{л}$, $3,8\%$ и $0,244 \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно) и абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов ($4,168 \cdot 10^9/\text{л}$, $5,151 \cdot 10^9/\text{л}$, $4,450 \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно) увеличено во всех возрастных группах относительно контрольной группы ($1,3\%$ и $0,076 \cdot 10^9/\text{л}$ относительное и абсолютное число палочкоядерных и $55,6\%$ и $3,186 \cdot 10^9/\text{л}$ — сегментоядерных нейтрофилов), см. табл. 1.

Площадь нейтрофильных гранулоцитов у женщин, больных пневмонией ($151,6 \text{ мкм}^2$, $149,7 \text{ мкм}^2$, $150,9 \text{ мкм}^2$), уменьшается относительно контрольной группы как за счет площади ядра ($58,3 \text{ мкм}^2$, $57,8 \text{ мкм}^2$, $59,9 \text{ мкм}^2$), так и за счет площади цитоплазмы ($93,3 \text{ мкм}^2$, $91,9 \text{ мкм}^2$, $90,9 \text{ мкм}^2$), значимы различия площади ядра нейтрофилов в 1-й–3-й и 2-й–3-й группах, ЦЯО увеличивается в группах больных пневмонией женщин молодого ($1,69$) и среднего возраста ($1,62$), значимы различия ЦЯО между 2-й и 3-й возрастными группами (см. табл. 2). Площадь нейтрофилов у мужчин, больных пневмонией, уменьшается в группах больных среднего ($158,6 \text{ мкм}^2$) и пожилого возраста ($155,9 \text{ мкм}^2$), причем этот показатель имеет различия в 1-й–3-й и 1-й–2-й группах. Площадь ядра нейтрофилов уменьшена во всех группах мужчин, больных пневмонией ($63,0 \text{ мкм}^2$, $60,5 \text{ мкм}^2$, $60,8 \text{ мкм}^2$), относительно контрольной группы ($64,6 \text{ мкм}^2$) и имеет различия в 1-й–3-й и 1-й–2-й группах. Площадь цитоплазмы уменьшена у пожилых ($95,2 \text{ мкм}^2$) относительно контрольной группы ($99,7 \text{ мкм}^2$), 1-й ($100,6 \text{ мкм}^2$) и 2-й групп ($98,1 \text{ мкм}^2$), а также имеет значимые различия между 1-й и 2-й группами (см. табл. 3).

Отмечается общая тенденция к уменьшению площади клетки и ядра нейтрофилов у больных пневмонией. Уменьшение размеров нейтрофилов при воспалении можно объяснить тем, что при ускоренном делении предшественников зрелых нейтрофилов в клетках не успевают увеличиться ядра и цитоплазма. Известно, что увеличение объема цитоплазмы нейтрофилов, изменение ее состава и физико-химических свойств, струк-

туры ядра способствует большей деформабельности клетки, ее подвижности [2]. Тенденцию к уменьшению размеров нейтрофилов при воспалении можно объяснить тем, что нейтрофилы больших размеров первыми уходят в ткани (очаги воспаления), а в крови остаются клетки меньших размеров. С другой стороны, некоторые факторы, включая способность клеточного ядра и цитоплазмы к деформации, клеточную подвижность и другие, играют важную роль в контроле за выходом клеток из костного мозга. В костном мозге зрелые нейтрофилы (палочко- и сегментоядерные) могут проходить через поры в 1 мкм, и выход их в периферическую кровь ускоряется при увеличении размеров пор и при наличии хемоаттрактанта [6]. Видимо, нейтрофилы меньших размеров имеют преимущество при выходе из костномозгового резерва через поры в костномозговых синусах, поэтому средний размер нейтрофилов крови уменьшается. При развитии воспаления в организме возможно изменение соотношения субпопуляций нейтрофилов и, вследствие этого, изменение средних размеров клетки. Увеличение ЦЯО нейтрофилов у больных пневмонией женщин молодого и среднего возраста относительно контрольной группы может свидетельствовать о большей степени активации нейтрофильного звена и рассматриваться как компенсаторная реакция на сниженную активацию лимфоцитов в этих группах.

Выводы

Реакция лимфоцитов на воспаление легких у мужчин и женщин молодого и среднего возраста различная: у мужчин площадь цитоплазмы лимфоцитов увеличивается, а площадь клетки не изменяется, у женщин уменьшается площадь ядра, цитоплазмы и лимфоцита в целом, что косвенно указывает на снижение уровня активации лимфоцитов у женщин в молодом и среднем возрасте при развитии пневмонии. У пожилых больных пневмонией размеры лимфоцитов не изменяются относительно контрольной группы, что свидетельствует о нарушении иммунного ответа на воспаление.

Половых отличий в реакции моноцитов на воспаление легких нет. У больных всех возрастных групп при пневмонии размеры моноцитов уменьшаются за счет ядер, что указывает на ускоренное их производство в костном мозге. Отсутствие увеличения цитоплазменно-ядерного отношения у пожилых больных указывает на меньшую степень активации моноцитов в данной группе больных.

Размеры нейтрофилов у женщин, больных пневмонией, уменьшаются за счет ядра и цитоплазмы. У мужчин площадь нейтрофилов уменьшается во 2-й и 3-й возрастных группах, а площадь ядра уменьшается во всех группах. Тенденция к уменьшению размеров клетки объясняется ускоренным делением предшественников зрелых нейтрофилов. Увеличение цитоплазменно-ядерного отношения нейтрофилов у больных пневмонией женщин молодого и среднего возраста относительно контрольной группы указывает на большую степень активации нейтрофильного звена в этих группах.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
2. Алексеев Н. А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб.: Фолиант, 2002.
3. Виноградова Ю. Э. Гранулоциты // В кн.: Руководство по гематологии (в 3 т.). Т. 1 / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. С. 88–100.
4. Виноградская Ю. Б., Василенко И. А., Радзинский В. Е., Метелин В. Б. Морфофункциональное состояние клеток крови у женщин с физиологической беременностью в I триместре и при угрозе самопроизвольного выкидыша: Матер. конф. «Новое в гематологии и клинической трансфузиологии. М., 15–16 апреля 2003 г. // Пробл. гематол. и переливания крови. 2003. № 2. С. 35.
5. Дильман В. М. Хронобиологические аспекты геронтологии и гериатрии // В кн.: Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова. М.: Медицина, 1989. С. 323–335.
6. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. С. 133–203.
7. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
8. Козинец Г. И., Сарычева Т. Г., Луговская С. А. и др. Гематологический атлас: настоящее руководство врача-лаборанта. М.: Практич. мед., 2008.
9. Кондурцев В. А., Захарова Н. О., Кривова С. П. Система крови при физиологическом старении // В кн.: Ямщиков Н. В., Косов А. И., Суворова Г. Н., Кудрова В. А. Гистофизиология системы крови. Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО СамГМУ, 2007. С. 71–83.
10. Королюк А. М. Возрастные особенности иммунитета // В кн.: Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: МИА, 2002. С. 291–303.
11. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) // Клин. геронтол. 2007. Т. 13. № 1. С. 3–8.
12. Новодержкина Ю. К., Караштин В. В., Морук В. В. и др. Морфометрические показатели лимфоцитов периферической крови в условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Клин. лаб. диагностика. 1996. № 1. С. 40–41.
13. Пименов Ю. С., Девяткин А. А., Углова М. В. Старение организма и состояние системы крови в норме и патологии. Самара, 2006.
14. Погорелов В. М., Козинец Г. И. Ключи к диагностике острых лейкозов (по следам утренних конференций Института гематологии и интенсивной терапии гематологического научного центра РАМН) // Гематол. и трансфузиол. 2008. Т. 53. № 5. С. 27–31.
15. Погорелов В. М., Дягилева О. А., Луговская С. А., Козинец Г. И. Принципы и возможности стандартизации

морфоцитохимической диагностики острых лейкозов // Клини. лаб. диагностика. 2006. № 7. С. 20–22, 35–38.

16. Семенов В. Ф., Мирошниченко И. В., Столпникова В. Н., Левашова Т. В. Возрастной иммунодефицит и его коррекция // В кн.: Руководство по геронтологии / Под ред. В. Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 187–204.

17. Тупицын Н. Н. Лимфоциты и иммунокомпетентная система // В кн.: Руководство по гематологии (в 3 т.). Т 1. / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. С. 106–129.

18. Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б., Синопальников А. И., Козлов Р. С. Решение экспертного совещания «Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита» // Пульмонология. 2007. № 1. С. 117–120.

19. Шигина Ю. В. Клиническая иммунология. М.: Издательство РИОР, 2006.

20. Шишина Р. Н., Рахманова Д. Ф., Поталова С. Г. и др. Морфометрическая характеристика лимфоцитов при апла-

стической анемии // Гематол. и трансфузиол. 2009. Т. 54. № 2. С. 19–22.

21. Davey D. D., McGoogan E., Somrak T. M. et al. Competency assessment and proficiency testing // Acta cytol. 2000. Vol. 44. P. 939–943.

22. Fine M. J., Stone R. A., Singer D. E. et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team // Arch. intern. Med. 1999. Vol. 159. № 9. P. 970–980.

23. Herndler-Brandstetter D., Cioca D. P., Grubeck-Loebenstein B. Immunizations in the elderly: Do they live up to their promise? // Wien. med. Wschr. 2006. Vol. 156. № 5–6. P. 130–141.

24. Kinsella K., Velkoff V. Aging populations signal a demographic sea change // Common Hlth. Spring. 1998. Vol. 6 (Issue 2). P. 211–218.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 285–292

V. A. Kondurtsev, N. O. Zaharova, O. I. Fyodorova, A. V. Seleznyov

COMPUTER MORPHOMETRY OF PERIPHERAL BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA OF DIFFERENT AGE

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya ul., Samara 443099, Russia

The aim of the research was to study blood responses to pneumonia in patients of different age and sex. The subjects of the study were 116 patients with extrahospital bacterial pneumonia (80 men and 36 women). The patients were divided into three age groups: 18 to 44 years, 45 to 59 years, and 60 to 74 years. Almost healthy 16 men and almost healthy 14 women have made the control groups. Computer morphometry of leukocytes of peripheral blood was made to all patients. Various reaction of lymphocytes on a pneumonia in men and women of young and middle age was revealed. Indirect evidences of decrease in level of lymphocytes activation in women of young and middle age at pneumonia development were received. The sizes of lymphocytes in elderly patients with pneumonia do not change comparing with the control groups. Sexual differences in reaction of monocytes to pneumonia are not present. The sizes of monocytes in patients with pneumonia of all age groups decrease at the expense of kernels, which indicate to their accelerated manufacture in a marrow. Absence of increase in cytoplasm to nucleus ratio index in elderly patients testifies a smaller degree of monocytes activation in this group of patients. The trend to reduction of the sizes of neutrophiles speaks of the accelerated division of predecessors' of mature neutrophiles. The increase in cytoplasm to nucleus ratio index of neutrophiles in women with pneumonia of young and middle age comparing with the control group specifies to the big degree of activation of neutrophiles link in these groups.

Key words: computer morphometry, leukocytes, pneumonia, blood

В. В. Шпрах, И. А. Суворова

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, 664079 Иркутск, м/р Юбилейный, 100;
e-mail: ilona.suvorova@mail.ru

С целью изучения роли факторов риска в развитии сосудистой постинсультной деменции были обследованы 128 пациентов от 50 до 79 лет с постинсультной деменцией. Контрольную группу составили 125 пациентов с постинсультными умеренными когнитивными нарушениями (ПУКН). Прогностически значимыми факторами риска развития деменции у пациентов 50–59 лет явилась ИБС, 60–69 лет — ИБС, сахарный диабет, избыточная масса тела и гиперлипидемия, 70–79 лет — сахарный диабет, гиперлипидемия и избыточная масса тела. Проведенное нейровизуализационное исследование показало наличие связи между развитием деменции у пациентов с ПУКН и локализацией очаговых постинсультных изменений в левом полушарии, височно-затылочной области, в белом веществе лобных долей, базальных ядрах, таламусе; с распространенностью и выраженностью субкортикального лейкоареоза в передних отделах мозга, базальных ядрах и зрительном бугре. Была разработана математическая модель индивидуального прогнозирования развития сосудистой постинсультной деменции у пациентов с ПУКН.

Ключевые слова: *сосудистая постинсультная деменция, «сосудистые» факторы риска, постинсультные когнитивные нарушения, модель прогнозирования сосудистой деменции*

Одним из важнейших направлений современной неврологии является диагностика и лечение деменции, частота встречаемости которой у лиц пожилого возраста весьма высока и имеет тенденцию к дальнейшему росту. В связи с увеличением доли пожилых людей проблема деменции приобретает все более актуальное звучание, становясь одной из основных проблем общества в целом [1]. Сосудистая деменция занимает второе место среди всех видов деменций после болезни Альцгеймера и является основной причиной прогрессивности когнитивных нарушений у пожилых пациентов и ведущим фактором их социальной дезадаптации [2, 5].

Выделяют сосудистую постинсультную деменцию, связанную с перенесенным инсультом (мультиинфарктная деменция, обусловленная инфарктами в «стратегических» зонах мозга), и

безынсультную (деменция, обусловленная поражением мелких сосудов, протекающая в виде субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии).

Проблема постинсультной деменции особенно активно изучается в течение двух последних десятилетий. Пациенты, перенесшие инсульт, являются группой риска по возникновению деменции. Считается, что перенесенный инсульт увеличивает в 4–12 раз риск возникновения деменции. Частота деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32 %, а спустя 12 мес — от 8 до 26 % [4, 6, 13, 16]. Большинство исследований показывает, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта [17]. С другой стороны, повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется, по крайней мере, в течение нескольких лет после инсульта. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составляла 7 %, после 3 лет — 10 %, после 25 лет — 48 % [16]. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17 %, после трех лет — от 24 до 28 %, спустя 5 лет — 32 % [16, 17, 21]. Таким образом, в пятилетней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [16].

Между тем, у 30–70 % больных, перенесших инсульт, отмечаются умеренные формы когнитивного дефицита, не достигающие степени деменции, или постинсультные умеренные когнитивные нарушения (ПУКН) [3, 20]. В большинстве случаев ПУКН носят прогрессирующий характер и рассматриваются как преддементные нарушения [9, 10]. По данным ряда авторов, через 5 лет деменция развилась у 20–25 % пациентов, перенесших нетяжелый ишемический инсульт [14, 18, 22].

ПУКН по праву считаются прогностически неблагоприятными [9], однако их раннее выявление и проведение соответствующей терапии может способствовать предупреждению дальнейшего нарастания когнитивного дефицита и улучшению прогноза восстановления [15].

До настоящего времени нет единого мнения о факторах, увеличивающих риск развития деменции после инсульта. Также не определена роль факторов риска в прогрессировании деменции. Все факторы риска, способствующие развитию сосудистой деменции, систематизированы и разделены на четыре группы: социально-демографические (возраст, мужской пол, курение, низкий уровень образования), сосудистые (артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, гиперлипидемия), генетические (наличие церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией и, возможно, аполипопротеина E) и группа факторов, связанных с перенесенным инсультом. В последней придается значение суммарному объему повреждения вещества головного мозга (размеры постинсультного очага), количеству инсультов (очагов), локализации очага инсульта [11]. По данным крупных многолетних исследований, факторы риска развития сосудистой деменции в порядке значимости располагаются так: возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение и наследственность [12]. Однако постинсультная деменция — это гетерогенное состояние как по этиологии заболевания, так и по клиническим, морфологическим и нейровизуализационным проявлениям. Поэтому изучение факторов риска сосудистой деменции в целом, без учета ее гетерогенности, не позволяет отразить истинной распространенности факторов риска постинсультной деменции в популяции. Более достоверную информацию о распространенности факторов риска, определении их роли в прогрессировании деменции можно получить при популяционных проспективных исследованиях с использованием, помимо тщательного клинического анализа, лабораторных, нейропсихологических и нейровизуализационных методов исследования.

Целью нашего исследования явилось изучение факторов риска сосудистой постинсультной деменции и прогнозирование ее развития у пациентов с ПУКН.

Материалы и методы

Обследованы 128 пациентов с сосудистой постинсультной деменцией легкой и умеренной степени тяжести (46 мужчин и 82 женщины, средний возраст $64,9 \pm 4,6$ года): 68 пациентов — с легкой деменцией (20–24 балла по шкале MMSE) и 60 — с деменцией умеренной степени тяжести (10–19 баллов по шкале MMSE). Деменция у пациентов развилась в первые 4–8 мес после перенесенного инсульта (время от развившегося инсульта до постановки диагноза сосудистая деменция — $5,1 \pm 1,4$ мес). Средняя длительность сосудистой деменции у пациентов составила $3,13 \pm 1,2$ года. Диагноз постинсультная деменция был установлен согласно критериям МКБ-10 [23] и критериям NINDS–AIREN [19]. Диагноз вероятная сосудистая деменция был подтвержден нейровизуализационными признаками цереброваскулярного заболевания, выявленными при МРТ. Для подтверждения сосудистого характера деменции проводили оценку по модифицированной шкале ишемии Hachinski. Все пациенты с учетом критериев внезапного начала, постепенного прогрессирования, наличия артериальной гипертензии, инсульта в анамнезе и очаговой неврологической симптоматики имели оценку по этой шкале свыше 7 баллов. Степень тяжести деменции оценивали по шкале оценки психического статуса MMSE [8].

Контрольную группу составили 125 пациентов (70 женщин и 55 мужчин, средний возраст $62,4 \pm 3,9$ года) с ПУКН, не достигающими степени деменции. Выраженность когнитивных нарушений по шкале MMSE была от 25 до 27 баллов, что соответствовало умеренной степени когнитивного снижения.

Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-неврологическое и нейровизуализационное обследование. Клиническое обследование пациентов включало исследование соматического и неврологического статуса; для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита применяли Шкалу инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Степень выраженности функциональных нарушений определяли по модифицированной шкале Rankin. Нейропсихологическое исследование было выполнено с помощью Шкалы оценки психического статуса MMSE, включающей нейропсихологические тесты, оценивающие когнитивные функции: внимание, запоминание, праксис, счет, речь. Лабораторные методы включали ис-

следование липидного спектра крови (холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды). Нейровизуализационное исследование проводили с помощью МРТ головного мозга. Качественная оценка изменений включала выявление очаговых и диффузных изменений, определение их характера, локализации, количественная оценка — исследование очаговых изменений, диффузного поражения белого вещества (лейкоареоза, ЛА) с помощью определенных показателей. Оценка очаговых изменений включала выявление постинсультных корковых и подкорковых очагов, определялось их количество, локализация, общая площадь. Оценку ЛА проводили в соответствии с рейтинговой шкалой F. Fazekas [7].

Статистическую обработку осуществляли общепринятыми методами статистики с использованием статистического пакета STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде M (среднее значение) $\pm m$ (ошибка) и среднее значение $\pm \delta$ (стандартное отклонение). Оценку достоверности статистических различий проводили с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости не менее 95 % ($p < 0,05$). Для создания модели прогноза развития постинсультной деменции у пациентов с ПУКН использовали метод дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены демографические характеристики пациентов с сосудистой постинсультной деменцией и ПУКН. Средний возраст пациентов с постинсультной деменцией был достоверно выше, чем у пациентов с ПУКН ($p < 0,001$). В группе пациентов с постинсультной деменцией в возрасте 60 лет и старше было 79,7 % пациентов, тогда как среди больных с ПУКН лиц такого возраста было 66,4 % ($p < 0,01$).

Значения показателей выраженности неврологического дефицита и степени функциональных нарушений были статистически достоверно выше у пациентов с постинсультной деменцией, чем у пациентов с ПУКН ($p < 0,001$). В группе пациентов с ПУКН преобладали больные с легкими нарушениями жизнедеятельности или отсутствием таковых, тогда как в группе пациентов с постинсультной деменцией большинство пациентов нуждались в посторонней помощи, и уровень нарушения жизнедеятельности у них соответствовал умеренным нарушениям по шкале Rankin. При сравне-

Демографическая характеристика пациентов обеих групп

| Пол, возраст | Постинсультная деменция, $n=128$ | ПУКН, $n=125$ |
|----------------------|----------------------------------|----------------|
| Мужчины / женщины | 46/82 | 55/70 |
| Средний возраст, лет | 64,9 \pm 4,6 | 62,4 \pm 3,9 |
| 50–59 | 26 (20,3 %) | 42 (33,6 %) |
| 60–69 | 52 (40,6 %) | 65 (52,0 %) |
| 70–79 | 50 (39,06 %) | 18 (14,4 %) |

нии показателей, характеризующих двигательные нарушения по шкале NIHSS, статистически достоверных различий между группами не было выявлено. У пациентов обеих групп наблюдались постинсультные двигательные нарушения, соответствующие легкому парезу конечностей. Однако показатель общего балла по шкале NIHSS, характеризующий тяжесть перенесенного инсульта, был статистически достоверно выше у пациентов с деменцией ($p < 0,001$).

Значения всех показателей по шкале MMSE, оценивающей когнитивные нарушения, были статистически достоверно выше в группе пациентов с ПУКН ($p < 0,001$, табл. 2).

На основании данных анамнеза пациентов, результатов клинического обследования и дополнительных методов исследования была изучена частота «сосудистых» факторов риска развития сосудистой постинсультной деменции. Средняя длительность заболевания артериальной гипертензией у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией была статистически достоверно больше, чем у пациентов с ПУКН (соответственно, 16,9 \pm 3,8 и 12,9 \pm 2,8 года, $p < 0,001$). Сравнительный анализ частоты факторов риска у пациентов обеих групп выявил определенные отличия (табл. 3). Частота ИБС у пациентов с постинсультной деменцией составила 50,8 %, у пациентов с ПУКН — 29,6 %

Показатели нейропсихологического тестирования по шкале MMSE у пациентов обеих групп, $M \pm \delta$ ($p < 0,001$)

| Показатель шкалы MMSE | Постинсультная деменция, $n=128$ | ПУКН, $n=125$ |
|-----------------------|----------------------------------|----------------|
| Ориентация | 6,75 \pm 1,2 | 9,4 \pm 1,6 |
| Запоминание | 2,6 \pm 0,5 | 3,0 \pm 0,3 |
| Внимание и счет | 1,7 \pm 1,1 | 3,7 \pm 0,9 |
| Воспроизведение слов | 1,3 \pm 0,7 | 2,0 \pm 0,7 |
| Речь | 6,3 \pm 1,45 | 7,75 \pm 1,7 |
| Общий балл | 19,2 \pm 2,9 | 25,9 \pm 2,7 |

Таблица 3

Таблица 4

**Частота факторов риска (%) у пациентов обеих групп,
M±m**

| Фактор, возраст (лет) | ПУКН, n=125 | Постинсультная деменция, n=128 | p |
|------------------------|-------------|--------------------------------|--------|
| <i>ИБС</i> | | | |
| 50–59 | 7,1±3,9 | 19,2±7,7 | <0,05 |
| 60–69 | 38,4±6,03 | 53,8±6,9 | <0,05 |
| 70–79 | 50,0±11,8 | 64,0±6,8 | >0,05 |
| 50–79 | 29,6±4,1 | 50,8±4,4 | <0,001 |
| <i>Сахарный диабет</i> | | | |
| 50–59 | 9,7±4,6 | 15,4±7,1 | >0,05 |
| 60–69 | 9,1±3,5 | 25,0±6,0 | <0,05 |
| 70–79 | 11,1±7,4 | 28,0±6,3 | <0,05 |
| 50–79 | 9,6±2,6 | 25,8±3,8 | <0,001 |
| <i>Гиперлипидемия</i> | | | |
| 50–59 | 4,8±3,3 | 7,7±5,2 | >0,05 |
| 60–69 | 10,7±3,8 | 21,15±5,6 | <0,05 |
| 70–79 | 16,6±8,7 | 26,0±6,2 | <0,05 |
| 50–79 | 9,6±2,6 | 20,3±3,5 | <0,05 |
| <i>ИМТ</i> | | | |
| 50–59 | 7,3±4,06 | 7,7±5,2 | >0,05 |
| 60–69 | 10,8±4,3 | 23,07±5,8 | <0,05 |
| 70–79 | 16,6±8,7 | 28,0±6,3 | <0,05 |
| 50–79 | 12,0±2,9 | 21,8±3,6 | <0,05 |

($p < 0,001$). Частота ИБС у пациентов с постинсультной деменцией была выше, чем у пациентов с ПУКН во всех возрастных группах, статистически достоверные различия показателей были выявлены между группами 50–59 и 60–69 лет ($p < 0,05$). Частота сахарного диабета II типа среди пациентов с постинсультной деменцией составила 25,8%, с ПУКН — 9,6% ($p < 0,001$). Частота сахарного диабета у пациентов с постинсультной деменцией была достоверно выше, чем у пациентов с ПУКН в возрасте 60–69 и 70–79 лет ($p < 0,001$). Частота гиперлипидемии среди пациентов с постинсультной деменцией составила 20,3%, у пациентов ПУКН — 9,6% ($p < 0,05$). Частота гиперлипидемии у пациентов с постинсультной деменцией была выше, чем у пациентов с ПУКН во всех возрастных группах, статистически достоверные различия показателей были получены между группами 60–69 и 70–79 лет ($p < 0,05$). Частота избыточной массы тела (ИМТ) среди пациентов с постинсультной деменцией составила 21,8%, с ПУКН — 12% ($p < 0,05$). Частота ИМТ у пациентов с постинсультной деменцией была достоверно выше, чем у

**Частота лейкоареоза (ЛА, %) у пациентов обеих групп,
M±m**

| Данные МРТ | Постинсультная деменция, n=128 | ПУКН, n=125 | p |
|------------------------------|--------------------------------|-------------|--------|
| Перивентрикулярный ЛА | 85,25±3,4 | 73,6±3,9 | <0,05 |
| апикулярные «шапочки» | 67,6±4,5 | 67,4±4,8 | >0,05 |
| ровный узкий ободок | 27,7±4,3 | 27,2±4,6 | >0,05 |
| широкая полоска | 50,9±4,8 | 22,8±4,3 | <0,001 |
| Субкортикальный ЛА | 64,06±4,2 | 42,2±4,4 | <0,001 |
| пунктирные изменения | 28,05±4,9 | 60,4±6,7 | <0,001 |
| частично сливающиеся очаги | 65,8±5,2 | 39,6±6,7 | <0,01 |
| сливающиеся очаги | 39,02±5,4 | 20,75±5,5 | <0,05 |
| Субкортикальные очаги ЛА | 48,4±4,4 | 36,8±4,3 | <0,05 |
| бледный шар | 46,7±6,3 | 23,9±6,3 | <0,05 |
| скорлупа | 35,5±6,1 | 23,9±6,3 | >0,05 |
| хвостатое ядро | 40,3±6,2 | 19,5±5,8 | <0,05 |
| лобные доли (белое вещество) | 40,3±6,2 | 26,1±6,5 | <0,05 |
| таламус | 32,2±5,9 | 15,2±5,3 | <0,05 |
| внутренняя капсула | 25,8±5,5 | 30,4±6,8 | >0,05 |

пациентов с ПУКН в возрасте 60–69 и 70–79 лет ($p < 0,05$).

Частота изменений белого вещества головного мозга у пациентов с постинсультной деменцией и ПУКН представлена в табл. 4. ЛА был выявлен у 85,25% пациентов с деменцией и 73,6% пациентов с ПУКН ($p < 0,05$). У пациентов обеих групп были выявлены разные виды перивентрикулярного ЛА. Частота перивентрикулярного ЛА в виде апикулярных «шапочек» и узких ободков была примерно одинаковой в обеих группах, у пациентов с деменцией распространенность перивентрикулярного ЛА в виде широких полос с неровными контурами была достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с ПУКН. Частота субкортикального ЛА была достоверно выше в группе пациентов с деменцией ($p < 0,001$). В группе пациентов с ПУКН субкортикальный ЛА был представлен мелкими пунктирными и частично сливающимися очагами, тогда как у пациентов с деменцией преобладали частично и полностью сливающиеся очаги. Частота субкортикальных очагов ЛА была достоверно выше у па-

Таблица 5

Таблица 6

Частота постинсультных очаговых изменений (%) у пациентов обеих групп, $M \pm m$

| Данные МРТ | Постинсультная деменция, $n=128$ | ПУКН, $n=125$ | p |
|------------------------|----------------------------------|---------------|--------|
| Правое полушарие | 27,3±3,9 | 29,6±4,1 | >0,05 |
| лобно-теменная область | 25,7±7,4 | 13,5±5,6 | <0,05 |
| лобно-височная | 22,8±7,1 | 21,6±6,7 | >0,05 |
| височно-затылочная | 22,8±7,1 | 10,8±5,1 | <0,05 |
| внутренняя капсула | 17,1±6,3 | 48,6±8,2 | <0,001 |
| базальные ядра | 11,4±5,4 | 2,7±2,6 | <0,05 |
| Левое полушарие | 38,3±4,3 | 38,4±4,35 | >0,05 |
| лобно-теменная область | 22,4±5,9 | 10,4±4,4 | <0,05 |
| лобно-височная | 12,2±4,7 | 31,2±6,7 | <0,05 |
| височно-затылочная | 20,4±5,7 | 12,5±4,7 | >0,05 |
| внутренняя капсула | 16,3±5,3 | 31,2±6,7 | <0,05 |
| базальные ядра | 28,6±6,4 | 14,6±5,1 | <0,05 |
| Зрительный бугор | 10,9±2,7 | 4,0±1,7 | <0,05 |
| Двусторонние очаги | 23,4±3,7 | 28,0±4,0 | >0,05 |

циентов с постинсультной деменцией ($p < 0,05$), также у пациентов этой группы 87,1% субкортикальных очагов было более 5 мм.

Сравнительный анализ очаговых постинсультных изменений по данным МРТ у пациентов обеих групп выявил определенные отличия (табл. 5). В группе пациентов с деменцией преобладала лобно-височно-затылочная локализация очагов, у пациентов с ПУКН очаговые изменения чаще определялись в лобно-теменной области полушарий. Не было выявлено достоверных различий между группами по частоте очаговых изменений в полушариях головного мозга, постинсультные очаговые изменения примерно с одинаковой частотой определялись как в правом, так и в левом полушариях головного мозга в обеих группах. У пациентов с деменцией частота очаговых изменений в области базальных ядер обеих полушарий мозга и зрительного бугра была достоверно выше, чем у пациентов с ПУКН ($p < 0,05$). Частота очаговых изменений в области внутренней капсулы была достоверно

Показатели по шкале MMSE у пациентов с ПУКН в начале и в конце наблюдения, $M \pm m$

| Показатель по шкале MMSE | В начале наблюдения | В конце наблюдения |
|--------------------------|---------------------|--------------------|
| Ориентация | 9,4±1,6 | 8,6±2,1** |
| Запоминание | 3,0±0,3 | 2,8±0,2 |
| Внимание и счет | 3,7±0,9 | 3,13±1,2** |
| Воспроизведение слов | 2,0±0,7 | 1,9±0,9 |
| Речь | 7,75±1,7 | 7,6±1,5 |
| Общий балл | 25,9±2,7 | 24,5±3,6* |

Статистически достоверные различия между группами: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

выше у пациентов с ПУКН ($p < 0,05$). Частота двусторонних очагов в кортикальных отделах полушарий была примерно одинаковой в обеих группах.

Для изучения роли факторов риска в развитии сосудистой деменции нами было проведено повторное обследование группы пациентов с ПУКН через 3 года, при котором было выявлено снижение значений всех показателей по шкале MMSE (табл. 6). У 26 пациентов с ПУКН суммарная оценка составила 23–24 балла, таким образом, у 20,8% пациентов была диагностирована деменция легкой степени.

Мы провели сравнительное исследование «сосудистых» факторов риска в группах пациентов с развившейся деменцией и пациентов, у которых сохранялись когнитивные нарушения (табл. 7). ИБС, сахарный диабет II типа, гиперлипидемия и ИМТ в группе пациентов с развившейся деменцией встречались статистически достоверно чаще, чем среди пациентов с ПУКН ($p < 0,001$).

Результаты сравнительного анализа нейровизуализационных данных, проведенного для изучения влияния локализации очаговых постинсультных изменений и ЛА мозга на развитие деменции у пациентов с ПУКН, представлены в табл. 8. Частота постинсультных очаговых изменений в белом веществе правого полушария была примерно одинаковой у пациентов обеих групп. Частота постинсультных очаговых изменений в белом веществе левого полушария была достоверно выше у пациентов с развившейся деменцией ($p < 0,05$). В группе пациентов с деменцией преобладала лобная и лобно-височно-затылочная локализация очагов. У пациентов с деменцией частота очаговых изменений в области базальных ядер левого полушария была достоверно выше, чем у пациентов без деменции ($p < 0,05$), у всех пациентов с постинсультными очаговыми изменениями в области базальных ядер

Таблица 7

Частота факторов риска (%) у пациентов обеих групп в конце наблюдения, $M \pm m$

| Фактор, возраст (лет) | Деменция легкой степени, $n=26$ | ПУКН, $n=99$ | p |
|------------------------|---------------------------------|--------------|--------|
| ИБС | | | |
| 50–59 | – | 17,1±5,8 | – |
| 60–69 | 82,3±9,2 | 22,9±6,1 | <0,001 |
| 70–79 | 100,0 | – | – |
| 50–79 | 88,5±6,25 | 14,1±3,2 | <0,001 |
| Сахарный диабет | | | |
| 50–59 | – | 9,7±4,6 | – |
| 60–69 | 29,4±11,05 | 2,1±2,07 | <0,05 |
| 70–79 | 22,2±13,8 | – | – |
| 50–79 | 26,9±8,7 | 5,05±2,2 | <0,05 |
| Гиперлипидемия | | | |
| 50–59 | – | 4,16±3,1 | – |
| 60–69 | 29,4±11,05 | 4,2±2,9 | <0,05 |
| 70–79 | 33,3±15,7 | – | – |
| 50–79 | 30,7±9,05 | 5,05±2,2 | <0,01 |
| ИМТ | | | |
| 50–59 | – | 7,3±4,06 | – |
| 60–69 | 23,5±10,3 | 6,25±3,5 | <0,05 |
| 70–79 | 33,3±15,7 | – | – |
| 50–79 | 26,9±8,7 | 6,1±2,4 | <0,01 |

правого полушария развилась деменция. Частота очаговых изменений в области внутренней капсулы была статистически достоверно выше у пациентов с ПУКН. У 5 пациентов с локализацией постинсультного очага в области зрительного бугра развилась деменция.

ЛА был выявлен у всех пациентов с развившейся деменцией. Частота перивентрикулярного ЛА была статистически достоверно выше у пациентов с развившейся деменцией, чем у пациентов с ПУКН ($p < 0,01$). Частота субкортикального ЛА была достоверно выше в группе пациентов с развившейся деменцией ($p < 0,001$) и изменения были представлены в виде частично и полностью сливающихся очагов. Частота субкортикальных очагов ЛА была достоверно выше у пациентов с деменцией ($p < 0,001$), также у пациентов этой группы 75% субкортикальных очагов было более 5 мм. У пациентов с деменцией субкортикальные очаги достоверно чаще встречались в области базальных ядер (бледный шар, скорлупа), зрительного бугра и в белом веществе лобных долей ($p < 0,001$).

Таким образом, сравнительный анализ частоты «сосудистых» факторов риска у пациентов с

Таблица 8

Частота постинсультных очаговых изменений (%) у пациентов обеих групп в конце наблюдения, $M \pm m$

| Данные МРТ | Деменция легкой степени, $n=26$ | ПУКН, $n=99$ | p |
|------------------------|---------------------------------|--------------|--------|
| Правое полушарие | 30,7±9,05 | 29,3±4,6 | >0,05 |
| лобно-теменная область | 37,5±9,5 | 6,7±2,5 | <0,01 |
| лобно-височная область | – | 27,6±4,5 | – |
| височно-затылочная | 50,0±9,8 | – | – |
| внутренняя капсула | – | 62,07±4,8 | – |
| базальные ядра | 12,5±6,5 | – | – |
| Левое полушарие | 53,8±9,7 | 34,3±4,7 | <0,05 |
| лобно-теменная область | 21,4±8,0 | 5,8±2,3 | <0,05 |
| лобно-височная область | 14,3±6,8 | 38,2±4,8 | <0,01 |
| височно-затылочная | 28,6±8,8 | 5,8±2,3 | <0,05 |
| внутренняя капсула | 7,1±5,03 | 41,2±4,9 | <0,001 |
| базальные ядра | 28,6±8,8 | 8,8±2,8 | <0,05 |
| Зрительный бугор | 19,2±7,7 | – | – |

сосудистой постинсультной деменцией и ПУКН показал, что значимым фактором риска развития деменции у пациентов 50–59 лет является ИБС, 60–69 лет — ИБС, сахарный диабет, ИМТ и гиперлипидемия, 70–79 лет — сахарный диабет, ИМТ и гиперлипидемия. Нарастание выраженности когнитивных нарушений сопряжено с длительностью у пациентов артериальной гипертензии.

Результаты проведенного нами повторного исследования «сосудистых» факторов риска в группе пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями, подтвердили значимую роль ИБС, сахарного диабета II типа, гиперлипидемии и ИМТ в развитии деменции. Проведенное нейровизуализационное исследование свидетельствует, что развитие деменции у пациентов с ПУКН связано с локализацией очаговых постинсультных изменений в левом полушарии; постинсультными изменениями в белом веществе лобных долей, базальных ядрах, таламусе и височно-затылочной области полушарий; с распространенностью и выраженностью субкортикального ЛА в лобной области и передних отделах мозга; распространенностью и локализацией субкортикальных очагов ЛА в белом веществе лобных долей, базальных ядрах и зрительном бугре.

Для построения прогностических систем применяли линейный дискриминантный анализ. Задачей прогнозирования явилось выделение из числа обследованных пациентов с ПУКН лиц, которым в течение трех лет угрожает развитие деменции. На основании проведенного дискриминантного анализа были определены прогностически значимые факторы риска развития сосудистой постинсультной деменции и их прогностическая ценность. У пациентов с ПУКН такими явились: возраст старше 59 лет, ИБС, сахарный диабет II типа, наличие очаговых постинсультных изменений в обоих полушариях мозга в лобно-теменной и височно-затылочной областях, в области зрительного бугра, наличие субкортикальных очагов ЛА в белом веществе лобных долей, базальных ядрах (бледный шар). Набор факторов риска для прогнозирования развития деменции у пациентов с ПУКН представлен в табл. 9.

На основании проведенного дискриминантного анализа и полученных данных о прогностически значимых факторах риска, их градаций и дискриминантных коэффициентов были выведены дискриминантные уравнения для прогнозирования развития постинсультной деменции у пациентов с ПУКН.

Дискриминантные уравнения для прогнозирования развития сосудистой постинсультной деменции у пациентов с ПУКН

$$F_1 = -0,66 - 0,52a_1 - 0,82a_2 - 0,46a_3 + 0,43a_4 - 0,34a_5 + 0,4a_6 - 0,19a_7 - 0,65a_8 - 0,48a_9 - 0,31a_{10};$$

$$F_2 = -7,77 + 1,98a_1 + 3,13a_2 + 1,75a_3 - 1,67a_4 + 1,29a_5 - 1,55a_6 + 0,74a_7 + 2,49a_8 + 1,84a_9 + 1,19a_{10},$$

где $a_{1...10}$ — градации факторов риска (см. табл. 9).

Для решения задачи прогнозирования развития деменции у данного пациента с ПУКН необходимо определить у него наличие и величину градаций каждого фактора риска, затем в дискриминантных уравнениях F_1 и F_2 (в соответствии с этиологией когнитивных нарушений) суммировать константу дискриминантного уравнения и произведения величин градаций факторов риска на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим две оценочные функции F_1 и F_2 , соответственно для пациентов с ПУКН и деменцией. Прогностическое заключение принимается по функции с большим числовым значением. Если $F_2 \geq F_1$ — пациенту угрожает развитие деменции, при $F_1 > F_2$ — пациент не попадает в группу риска развития деменции. Нами была проведена оценка степени риска разви-

Набор факторов риска для прогнозирования развития постинсультной деменции у пациентов с ПУКН

| Фактор риска | Градации | Обозначение |
|---|---|-------------|
| Возраст | 50–59 лет — 0 60–69 лет — 1 70–79 лет — 2 | a_1 |
| ИБС | 0 — нет; 1 — есть | a_2 |
| Сахарный диабет | 0 — нет; 1 — есть | a_3 |
| Постинсультные очаговые изменения в правом полушарии | | |
| лобно-теменная область | 0 — нет; 1 — есть | a_4 |
| височно-затылочная | 0 — нет; 1 — есть | a_5 |
| Постинсультные очаговые изменения в левом полушарии | | |
| лобно-теменная область | 0 — нет; 1 — есть | a_6 |
| височно-затылочная | 0 — нет; 1 — есть | a_7 |
| Постинсультные очаговые изменения в области зрительного бугра | 0 — нет; 1 — есть | a_8 |
| Субкортикальные очаги лейкоареоза | | |
| бледный шар | 0 — нет; 1 — есть | a_9 |
| лобные доли | 0 — нет; 1 — есть | a_{10} |

тия деменции с помощью прогностического индекса (ПИ), рассчитываемого по формуле:

$$ПИ = 1 / [1 + e^{-(F_2 - F_1)}],$$

где e — основание натурального логарифма (2,73), а $F_2 > F_1$.

Из приведенной формулы следует, что $0,5 < ПИ < 1$. Если ПИ был в интервале $0,5 - 0,64$, то степень риска развития деменции определялась как низкая, при ПИ в интервале $0,64 - 0,84$ — средняя степень риска, в интервале $0,85 - 1,0$ — высокая степень риска развития деменции.

Оценку эффективности разработанного способа прогнозирования проводили в обучающей и контрольной группах. В обучающей группе (128 пациентов) правильное распознавание постинсультной деменции составило 77,4%. В контрольную группу были включены 30 пациентов с сосудистой постинсультной деменцией, и диагноз был точен у 26 пациентов, точность прогнозирования составила 86,6%.

Заключение

Разработанная математическая система индивидуального прогнозирования развития сосуди-

стой постинсультной деменции позволяет выявлять среди пациентов с ПУКН тех, кому в ближайшие три года угрожает развитие деменции с точностью прогноза 86,6%. Выявленные нами «сосудистые» факторы риска являются потенциально устранимыми и корригируемыми. Проведение соответствующей и своевременной терапии пациентам с ПУКН позволит препятствовать прогрессивности течения когнитивных нарушений и развитию деменции.

Литература

1. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002.
2. Тиганов А. С. Руководство по психиатрии. Т. 2. М., 1999.
3. Ballard C., Rowan E., Stephens S. et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2440–2444.
4. Corsari B., Manara O., Agostinis C. et al. Dementia after first stroke // *Stroke*. 1996. № 27. P. 1205–1210.
5. Desmond D. W. Vascular dementia // *Clin. Neuroscience Res.* 2004. № 3. P. 437–448.
6. Desmond D. W., Moroney J. T., Paik M. C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *J. Neurol.* 2000. № 56. P. 1124–1131.
7. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 1683–1689.
8. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* 1975. № 12. P. 189–198.
9. Frisoni G. B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome // *J. Neurol.* 2002. Vol. 249. P. 1423–1432.
10. Geroldi C., Ferrucci L., Bandinelli S. et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study) // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2003. Vol. 51. P. 1064–1071.
11. Gorelick Ph. Status of risk factors for dementia associated with stroke // *Stroke*. 1997. № 28. P. 459–463.
12. Gorelick Ph. Risk factors for Vascular Dementia and Alzheimer Disease // *Stroke*. 2004. № 35. P. 2620–2622.
13. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // *J. Neurol.* 2001. № 57. P. 1216–1222.
14. Henon H., Durieu I., Lebert F. et al. Influence of prestroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients // *J. Neurol.* 2003. № 1. P. 10–16.
15. Ikeda M. Prevention and early intervention for vascular dementia in community dwelling elderly: Findings from the Nakayama study // *Psychogeriatrics*. 2003. Vol. 3. P. 17–20.
16. Leys D., Hénon H., Mackowiak-Cordoliani M.-A., Pasquier F. Poststroke dementia // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. P. 752–759.
17. Leys D. et al. Poststroke dementia. VASCOG, San Antonio, 2007. P. 21.
18. Riepe M. W., Riss S., Bittner D., Huber R. Screening for cognitive impairment in patients with acute stroke // *Dementia and Geriat. Cognitive Disorders*. 2004. № 17. P. 49–53.
19. Román G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T. et al. Vascular Dementia: diagnostic criteria for research studies. Report from the NINDS-AIREN international workshop // *Neurology*. 1993. № 43. P. 250–260.
20. Stephens S., Kenny R. A., Rowan E. et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2005. Vol. 53. № 1. P. 103.
21. Tang W.K., Chan S. S. M., Chiu H. F. K. et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese // *Stroke*. 2004. № 35. P. 930–935.
22. Tham W., Auchus A. P., Thong M. et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients // *J. neurol. Sci.* 2002. № 203–204. P. 49–52.
23. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva, 1993. P. 36–40.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 293–300

V. V. Shprakh, I. A. Suvorova

POST-STROKE VASCULAR DEMENTIA: RISK FACTORS AND CLINIC-MRI FEATURES

Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, 100 m/r Yubileiny, Irkutsk 664079;
e-mail: ilona.suvorova@mail.ru

To analyze the status of risk factors for post-stroke vascular dementia, 128 patients with post-stroke dementia, aged from 50–79 years, have been studied. A control group included 125 patients, aged 50–79 years, with moderate cognitive impairment after stroke. A coronary heart disease was a significant risk factor for the patients aged from 50–59; coronary heart disease, diabetes mellitus, overweight and hyperlipidemia were significant risk factors for the aged 60–69, diabetes mellitus, overweight and hyperlipidemia were significant risk factors for the aged 70–79. The stroke-related factors were cerebral infarction in left hemisphere, frontal and temporo-occipital infarction, thalamic, basal ganglion; cerebral white-matter lesions. The mathematical model of post-stroke dementia prediction was created for patients with post-stroke moderate cognitive impairment.

Key words: post-stroke vascular dementia, vascular risk factors, moderate cognitive impairment after stroke, post-stroke dementia prediction

С. А. Рукавишникова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ СОСТОЯНИЙ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАННЕГО СТАРЕНИЯ АДАПТОГЕНАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: kdlb2@yandex.ru

В последние годы большое внимание уделяется изучению методов, способствующих повышению иммунного статуса организма, попавшего под воздействие экстремальных факторов, в частности ионизирующего излучения. В связи с этим, доказана перспективность применения лабораторной диагностики для тестирования степени поражения иммунной системы и применения фитоадаптогенов, а именно настоек женьшеня, лимонника, экстракта элеутерококка, для коррекции таких состояний.

Ключевые слова: фитоадаптоген, экстремальный фактор, продолжительность жизни, стресс

В процессе жизнедеятельности организм человека и животных постоянно попадает под воздействие экстремальных стрессовых факторов. В физиологии под экстремальными факторами понимают крайние, весьма жесткие условия среды, не адекватные врожденным и/или приобретенным свойствам организма, приводящие к снижению срока жизни и последующей преждевременной смерти. Вариантами исхода взаимодействия организма со стрессовым фактором может быть предельное напряжение механизмов срочной адаптации с угрозой их декомпенсации, вовлечение в реакцию основных метаболических процессов, обеспечивающих стабильную жизнедеятельность. При воздействии на организм экстремальных факторов, в том числе и ионизирующего излучения, большое внимание должно быть уделено состоянию иммунитета [1]. Исследования последних лет показали, что любой патологический процесс в организме сопровождается изменениями в иммунной системе, глубина которых зависит, в том числе, и от интенсивности воздействия [3].

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 400 белых беспородных половозрелых мышах-самцах и 175 беспородных половозрелых морских

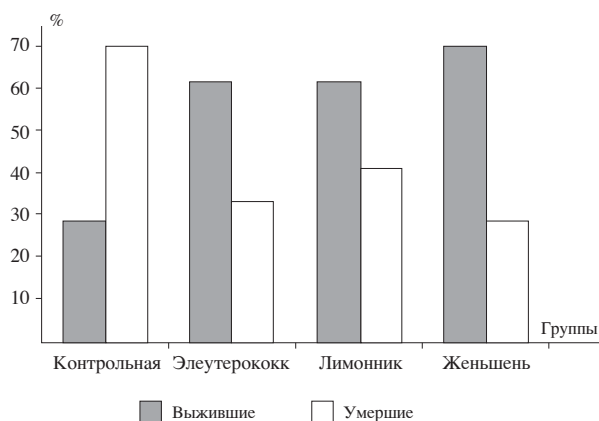
свинках-самцах. Животных содержали в условиях вивария группами по 10–12 особей на стандартном пищевом рационе при постоянном микроклимате (температура воздуха 17 °С, содержание кислорода 20,6 %, относительная влажность воздуха 75 %). В эксперимент отбирали здоровых животных. Тестирующее рентгеновское облучение проводили с помощью аппарата РУМ-3, напряжение на трубке составляло 180 кВ, сила тока — 15 мА, кожно-фокусное расстояние — 60 см, фильтр 0,1Cu+1,0Al. Контроль равномерности поля облучения осуществляли клиническим дозиметром типа 27012. Облучение животных проводили в специальной камере, где обеспечивали условия равномерного распределения мощности дозы, с помощью пяти источников цезия-137 активностью $3,2 \cdot 10^9$ БК каждый. Мощность дозы — 0,5 Гр/с.

Исследования проводили утром (9–10 ч), кровь для морфологических исследований получали из хвостовой вены. Препараты вилочковой железы готовили посмертно, чрескапитальным доступом. Количество ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкограмму подсчитывали в одном мазке, окрашенном по методу Т. Г. Симоновой (1955).

Результаты и обсуждение

Тестирующее облучение четырех групп мышей (по 100 животных) в сублетальных дозах показало, что предварительное введение им настоек женьшеня, лимонника и экстракта элеутерококка из расчета 0,01 мл на 100 г массы тела увеличивало продолжительность жизни в период наблюдения (60 дней), рисунок.

Были также предприняты исследования, направленные на изыскание возможностей восстановления иммунной реактивности организма и профилактики возрастной патологии. В экспериментах вышеуказанные препараты вводили внутрибрю-



Соотношение выживших и умерших подопытных мышей ($n=400$) на фоне облучения (доза 12 Гр) в контрольной группе и в трех группах, получавших фитоадаптогены

шинно животным (морским свинкам) в течение пяти дней, начиная со 2-х суток после облучения, в приведенной ранее дозе. Анализ данных по содержанию лимфоцитов в вилочковой железе показал, что у облученных животных, получавших фитоадаптогены, лимфопения была достоверно меньше по глубине и продолжительности, чем у облученных свинок, не получавших фитопрепараты.

Аналогичные данные были получены и при определении содержания в вилочковой железе отдельных субпопуляций лимфоцитов, в частности Е-РОК и Еа-РОК (таблица).

При динамическом наблюдении облученных животных была достоверно показана эффективность применения фитоадаптогенов, особенно настойки женьшеня. В литературе [2] описаны так называемые общие неспецифические адаптационные реакции — реакция тренировки и реакция активации, развивающиеся в организме в ответ на раздражители средней и слабой силы. При этом отмечается комплекс изменений в нейроэндокринной системе и некоторых звеньях метаболизма, характерных для каждой реакции и отличающихся как друг от друга, так и от реакции стресса, причем сложные многоуровневые изменения, происходящие в организме, имеют прямое отражение в простых показателях клинического анализа крови, а именно — в процентном соотношении форменных элементов белой крови [5]. Поскольку количественно-качественный принцип является методологической основой теории адаптационной деятельности, то имеется реальная возможность лабораторного мониторинга при подборе индивидуальных доз адаптогенов растительного

Динамика некоторых лабораторных показателей крови морских свинок при применении фитоадаптогенов

| Показатель | Контрольные животные, не получавшие фитоадаптогены | | Облученные животные, получавшие фитоадаптогены | | |
|-------------------|--|--------------------|--|--------------------------------|---------------------------|
| | интактные, $n=50$ | облученные, $n=50$ | настойка лимонника, $n=25$ | экстракт элеутерококка, $n=25$ | настойка женьшеня, $n=25$ |
| <i>5-е сутки</i> | | | | | |
| Лимфоциты | 481,4±21,3 | 270±31,5* | 394,6±27,1** | 400,1±35,6** | 520±20,2 |
| Е-РОК | 378,5±26,4 | 93,3±10,1* | 252,2±26,4** | 268,4±25,3** | 350,2±22,3 |
| Еа-РОК | 290,2±27,6 | 74,3±8,1* | 149,5±15,6** | 165,2±17,3** | 285,2±11,3 |
| ЕАС-РОК | 4,8±0,3 | 6,9±0,9 | 3,9±0,6** | 4,1±0,7** | 6,5±0,3 |
| <i>10-е сутки</i> | | | | | |
| Лимфоциты | 471,4±23,5 | 87,4±13,2* | 275,5±26,4** | 280,7±27,3** | 108,5±11,6 |
| Е-РОК | 370,5±28,1 | 49,6±5,6* | 194,7±21,3** | 206,7±19,8** | 56,5±12,6 |
| Еа-РОК | 305,2±23,9 | 30,9±3,3* | 142,8±15,6 | 153,2±16,1** | 38,6±4,2 |
| ЕАС-РОК | 5,2±0,3 | 7,7±0,6 | 3,3±0,4* | 3,9±0,5* | 5,7±0,7 |
| <i>20-е сутки</i> | | | | | |
| Лимфоциты | 497,6±21,3 | 254±32,7* | 423,3±40,4** | 446,7±31,3** | 278,1±30,2 |
| Е-РОК | 395,0±27,9 | 71,4±5,6* | 342,8±30,4** | 356,9±28,0** | 78,6±6,5 |
| Еа-РОК | 283,8±29,4 | 105,7±12,6* | 242,6±27,8** | 283,2±33,4** | 108,6±11,8 |
| ЕАС-РОК | 4,6±0,5 | 4,1±0,5 | 3,7±0,4 | 4,2±0,4 | 5,6±0,3 |

* Отмечена разница с показателями у интактных животных, $p<0,05$

** Разница с показателями у облученных животных, $p<0,05$

Примечание. Концентрация клеток выражена в тыс. на 1 мл ткани

происхождения для снижения преждевременной смертности и продления трудоспособного периода жизни населения. Предложенная нами методика заключается в индивидуальном подборе адекватных доз адаптогенов растительного происхождения с учетом типа адаптационной реакции в ответ на однократный прием среднетерапевтической дозы фитопрепарата. Первая доза подбирается по результатам двух анализов лейкоцитарной формулы, подсчитанной на 500 клеток до и через 24 ч после приема препарата [4]. При этом, для реакции активации характерно число лимфоцитов в пределах верхней половины зоны нормы и выше на 15–20 %; сегментоядерных нейтрофилов — в пределах нижней половины зоны нормы или на 15–20 % ниже; эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов — в пределах нормы. Для реакции тренировки характерно следующее соотношение форменных элементов белой крови: количество лимфоцитов — в пределах нижней границы нормы; сегментоядерных нейтрофилов — в пределах верхних границ или на 10–15 % выше среднестатистической нормы; лейкоцитов — в пределах верхней границы нормы; палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов — в пределах нормы. Таким образом, если после однократного приема адаптогена картина лейкограммы соответствует реакции активации, то первоначальную дозу следует увеличить на 20 %, в последующие 30 дней дозу увеличивают каждые 10 дней на 20 %, а следующие 30 дней — снижают каждые 10 дней на 20 %. Если же после применения адаптогена лейкограмма соответствует реакции тренировки, то первоначальная

доза адаптогена первые 30 дней уменьшается на 20 % каждые 10 дней, а в последующие 30 дней увеличивается каждые 10 дней на 20 %. Все показатели лейкограммы учитывают в абсолютных значениях.

Выводы

Согласно данным проведенных исследований, были получены значимые положительные результаты, выразившиеся в продлении срока жизни и снижении смертности, которые отмечали при применении фитоадаптогенов в период воздействия повреждающего радиационного фактора.

Литература

1. Калинина Н. М., Никифоров А. М., Давыдова Н. И. и др. Особенности клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // В сб.: Радиоактивные отходы. Хранение, транспортировка, переработка. Влияние на человека и окружающую среду: Тез. докл. Междунар. конф. (СПб., 14–18 окт., 1996). СПб., 1997. С. 12.
2. 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.
3. Новиков В. С., Смирнов В. С. Биорегулирующая терапия вторичных иммунодефицитов, развившихся в результате аварий и катастроф // Медицина катастроф. 1992. № 2. С. 53–59.
4. Рукавишников С. А. Методика индивидуального подбора адекватных доз элеутерококка: Рац. предложение ВМА № 281/17. 1998 г. ВМедА.
5. Ярилин А. А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы // Радиационная биология. 1999. Т. 39. № 1. С. 181–189.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 301–303

S. A. Rukavishnikova

MODERN APPROACHES TO CORRECTION OF EXTREME CONDITIONS AND PREVENTIVE MAINTENANCE OF EARLY AGING WITH HELP OF THE PHYTOADAPTOGENES

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr.,
St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: kd1b2@yandex.ru

Last years, the big attention is given studying of the methods promoting increase of the immune status of an organism, got under influence of extreme factors, in particular, ionas radiations. In this connection perspectivity of application of laboratory diagnostics for testing a degree of defeat of immune system and application phytoadaptogenes is proved, namely: tinctures of a Panacis ginseng, Schizandrae chinensis, an extract Elaetherococcus for correction of such conditions.

Key words: phytoadaptogen, extreme factor, livetime, stress

О. И. Мендель¹, А. В. Наумов¹, А. Л. Вёрткин¹, Л. И. Алексеева², М. М. Шамуилова¹,
Л. В. Лучихина³

ОСТЕОАРТРОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1; ² Институт ревматологии РАМН, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34 А; ³ Московский государственный медицинский университет Росздрава, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: olgamendel.15@gmail.com

Остеоартроз — одно из наиболее распространенных заболеваний у лиц пожилого возраста. В настоящей статье представлен обзор по проблеме коморбидности при остеоартрозе. Особое внимание уделено сочетанию остеоартроза с сердечно-сосудистой патологией, а также представлены данные, свидетельствующие о том, что остеоартроз ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. На основании литературных данных представлена гипотеза о наличии этиопатогенетической взаимосвязи между остеоартрозом и сердечно-сосудистой патологией. По мнению авторов, потенциальные патофизиологические связи остеоартроза и сосудистых заболеваний (атеросклероза) включают хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения. Также представлены данные, что патология сосудов может инициировать и/или усугублять течение заболевания суставов. Показано, что серьезными факторами, усугубляющими течение сердечно-сосудистой патологии у больных с остеоартрозом, являются ограничение физической активности и нерациональная фармакотерапия клинических проявлений остеоартроза (повышение риска кардиоваскулярных катастроф рассматривается как класс-специфический побочный эффект для всех нестероидных противовоспалительных препаратов). Представлены собственные данные по рациональной фармакотерапии у пациентов с остеоартрозом и соматической патологией с помощью медленно действующих противовоспалительных препаратов, влияющих на симптомы заболевания и способных модифицировать структурные изменения (препарат «Арта»).

Ключевые слова: коморбидность, остеоартроз, сердечно-сосудистая патология, атеросклероз, воспаление

Современные научные данные свидетельствуют о том, что разные заболевания у одного и того же пациента имеют различную степень взаимосвязи и влияния на течение друг друга, что обуславливает прямую необходимость изучения их клинической картины и течения в комплексе. Только комплексный подход может обеспечить наиболее

адекватную терапию и своевременную профилактику болезней.

Коморбидность (полиморбидность, мультиморбидность) определяют как наличие двух и/или более синдромов (транссиндромальная) или заболеваний (транснозологическая) у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени (хронологическая). Существует несколько механизмов развития коморбидности [6]. Одним из путей развития можно считать появление группы заболеваний, объединенных одним патогенетическим механизмом, например атеросклероз и связанные с ним заболевания. Другой путь развития коморбидности — постепенное накопление болезней из-за причинно-следственной трансформации. Третий путь развития коморбидности — ятрогенный, когда длительное применение медикаментозных препаратов приводит к возникновению побочных эффектов, перерастающих в самостоятельные нозологические формы (например, НПВП-гастропатия при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП). Четвертый вид коморбидности — наличие сочетания различных заболеваний с разным этиопатогенезом, осложняющих течение друг друга.

Установлено, что все ревматические заболевания имеют высокую коморбидность с сердечно-сосудистой патологией [25, 41, 46, 50, 61]. Доказано повышение риска заболеваний коронарных артерий у женщин с системной красной волчанкой, особенно в период менопаузы [44], у пациентов с ревматоидным артритом [57]. Выявлено, что у больных с ревматоидным артритом степень тяжести заболевания находится в прямой взаимозависимости с риском сердечно-сосудистой

патологии, особенно высок риск ее развития у пациентов с внесуставными проявлениями болезни [35, 36, 62]. Повышенный риск смертности от сердечно-сосудистой патологии выявлен и у пациентов с болезнью Бехтерева [43]. Обнаружено, что у пациентов с псориатической артропатией чаще, чем в популяции, обнаруживается субклинический атеросклероз [29]. Установлено, что наличие двух и более припухших суставов является предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимо от других факторов риска [36].

Остеоартроз (ОА) представляет собой самое известное и распространенное заболевание костно-мышечной системы: в целом, около 15 % населения в мире страдает ОА, из этого числа приблизительно 65 % пациентов — в возрасте 60 лет и старше [1]. ОА принято определять как группу заболеваний разной этиологии, имеющих одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную мембрану и периартикулярные мышцы (Kuettner & Goldberg, 1995). Клинически ОА характеризуется болями в суставах, их чувствительностью при пальпации, ограничением подвижности и крепитацией при пассивных движениях, изредка выпотом и различной степенью воспаления, не сопровождаемого системными эффектами. ОА — лидирующая причина функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослых [1, 63]. Более того, установлено, что у людей с ОА отмечается повышенный уровень общей смертности по сравнению с популяцией [33]. J. Lawtence и соавт. (1990), проанализировав смертность у 2 384 лиц от 55 до 74 лет с рентгенологическими признаками ОА коленных суставов в сопоставлении с аналогичной группой лиц без рентгенологических изменений, установили, что уровень смертности у них был выше (38,9 % у мужчин и 30 % у женщин), чем у лиц без рентгенологических признаков ОА (31,6 и 17,7 %, соответственно) [42]. Повышенная специфическая смертность при ОА регистрировалась в исследованиях, включающих кардиоваскулярные и желудочно-кишечные заболевания. Первое исследование по изучению причин смертности у пациентов с ОА в США опубликовано R. Monson и A. Hall в 1976 г., где проанализированы уровень и причины смерти у 617 пациентов с ОА в сравнении с белой популяцией аналогично-

го возраста и пола [46]. В результате, было установлено, что смертность пациентов с ОА в 40 % случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов сердца (стандартизированный уровень смертности составил 156) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта — 6 % случаев смертности. При этом стандартизированный уровень смертности от заболеваний ЖКТ у пациентов с ОА был в два раза выше, чем в популяции, и составил 239. M. Naaga и соавт. (2003) нашли, что ОА суставов кистей ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [32]. Дальнейшие исследования в этой области позволили определить факторы риска смертности у пациентов с ОА — тяжесть ОА, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний. Предполагают, что более высокий уровень смертности у людей с ОА связан с уменьшением физической активности, обусловленной поражением суставов нижних конечностей, и наличием коморбидных заболеваний, в том числе связанных с отрицательным действием лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение ОА, особенно НПВП [33, 51].

Во многих исследованиях выявлено, что лица с ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных заболеваний, чем не страдающие ОА [27]. U. Kadam и соавт. (2004) в 18-месячном исследовании с участием 1 026 пациентов с ОА в возрасте старше 50 лет выявили четкую взаимосвязь между числом болезней («morbidty counts») и физической функцией у этих пациентов. У большинства пациентов с ОА был высокий «morbidty counts» (более 5 болезней) — 49 %, 28 % пациентов имели средний «morbidty counts» (3–4 болезни), у 25 % был низкий «morbidty counts» (1–2 болезни) и только ОА выявлен лишь у 3,7 % больных [40]. Высокий «morbidty counts» у пациентов с ОА ассоциировался со слабой физической функцией (после выравнивания по возрасту, полу и социально-экономическим показателям). Исследователями сделан вывод, что коморбидность увеличивает вероятность плохой физической функции у пациентов с ОА в популяции, и своевременное выявление и лечение коморбидных заболеваний у пациента с ОА позволит предупредить или редуцировать связанное с ними снижение физических функций.

Данные разных исследований свидетельствуют о том, что ОА чаще всего сочетается с другими

скелетно-мышечными заболеваниями и соматической патологией: артериальной гипертензией (АГ), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ожирением, сахарным диабетом (СД) и заболеваниями легких [18, 39, 40]. ССЗ наблюдались более чем у 50 % пациентов с ОА. G. Loy и соавт. (2005), проанализировав публикации в Medline с 1966 по июль 2004 г., посвященные коморбидности при ОА, установили, что сочетание ОА с АГ встречается у 48–65 % пациентов с ОА в популяции и у более 65 % пациентов старше 80 лет с ОА, нуждающихся в артропластике коленных суставов [33]. Th. Rosemann и соавт. (2003–2005) также выявили высокую долю ССЗ у больных с ОА [53]. Ими были изучены гендерные особенности у 1 021 пациента с ОА, из которых 34 % — мужчины и 66 % — женщины. Исследование показало, что у пациентов обоих полов с ОА одинаково часто встречались АГ (53 %), повышенный уровень холестерина (36 %), сердечная недостаточность (19 %), СД (17 %) и ИБС (13 %). Депрессивные состояния были выявлены у 19 %, причем выраженная депрессия была у 12 % пациентов с ОА. При этом у женщин с ОА были ниже качество жизни, уровень настроения ($p < 0,01$), выше степень нетрудоспособности ($p < 0,01$) и более выражен болевой синдром ($p < 0,01$). В масштабном исследовании АМІСА, проведенном в Италии (Carogali R. et al., 2005), участвовали 3 080 врачей и 29 132 пациента с ОА (диагноз ОА устанавливали на основании критериев АСР). АГ была выявлена у 53 % исследуемых, СД II типа — у 15 %, инфаркт миокарда или стенокардия — у 6 %. Степень АГ коррелировала с интенсивностью боли, нарушением функции суставов и ухудшением качества жизни [18]. Датские исследователи (Van Dijk et al., 2008) выявили сопутствующие ССЗ в 54 % случаев у пациентов с ОА тазобедренных суставов в возрасте от 50 до 85 лет [63]. Отечественными исследователями также была установлена высокая коморбидность ОА с ССЗ и заболеваниями ЖКТ. Л. В. Лучихина (1998) выявила АГ у 35 % больных с ОА коленных суставов I–II стадий [7]. Н. А. Хитров и соавт. (2008) в течение года в условиях поликлиники изучали заболеваемость ОА, а также частоту сопутствующих ему заболеваний и выявили, что у пациентов с ОА коленных суставов (средний возраст 69 лет) в два раза чаще, чем у всех пациентов поликлиники (средний возраст 53 года), встречались ИБС, АГ, ожирение и жиро-

вая дистрофия печени [12]. Н. В. Изможерова и А. А. Попов (2006) изучали частоту ССЗ у женщин в климактерическом периоде с манифестным ОА коленных суставов [4]. Ими установлено, что женщины с ОА имели более высокий индекс массы тела, больший объем талии, более выраженные климактерические расстройства, а также пониженный уровень липопротеидов высокой плотности. ОА коленных суставов ассоциировался с повышением рисков развития АГ, метаболического синдрома и стабильной стенокардии напряжения. Авторами сделан вывод о том, что всем пациенткам с ОА в климактерический период необходима оценка индивидуального сосудистого риска. Наши исследования, проведенные на базе ГКБ № 50 Москвы, подтвердили частое сочетание ОА с ССЗ у пациентов от 55 до 70 лет: АГ — у 60 %, ИБС — у 18 %, а СД — у 15 % пациентов с ОА коленного или тазобедренного сустава [2, 11], причем степень тяжести ОА (выраженность болевого синдрома и структурных изменений) находилась в прямой зависимости от степени тяжести ССЗ. Таким образом, накапливающиеся в последние годы данные литературы позволяют рассматривать проблему ОА как проблему собственно системной метаболической болезни по сути, но, в то же время, как проблему полиморбидности, приобретающей уже и прогностический характер. Следовательно, как пишет В. А. Насонова, обследование больных с ОА не должно ограничиваться изучением и лечением только суставной патологии, но требует всестороннего обследования больного, в первую очередь состояния его сердечно-сосудистой системы [10].

Возникает вопрос: какая взаимосвязь существует между ОА и ССЗ? Принято считать, что возраст человека является основным условием развития коморбидности [6]. С этой точки зрения, сочетание ОА и ССЗ можно расценивать как результат хронологического накопления болезней. Однако остается неясным, являются ли они разными заболеваниями с различным этиопатогенезом, осложняющими течение друг друга, или же имеют некоторые общие патогенетические механизмы и причинно-следственные связи. Анализ доступных публикаций, посвященных данному вопросу, показал, что все больше данных свидетельствуют о том, что в основе развития ОА и ряда соматических заболеваний, таких как атеросклероз, ожирение, АГ, СД, могут лежать общие патогенетические механизмы [8, 10, 16]. По мнению ряда исследовате-

лей, потенциальные патофизиологические связи ОА и сосудистых заболеваний включают: неспецифическое воспаление; образование конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков — AGE-продуктов (AGE — advanced glycosylation endproducts); активность матриксных металлопротеиназ (ММПs); хрящевой олигомерический матриксный протеин [15, 22, 31, 48, 56]. В литературе последних лет все чаще обсуждаются два основных аспекта взаимосвязи сосудистой патологии и ОА: наличие изменений в сосудах субхондральной кости и хроническое неспецифическое воспаление.

Существует мнение, что сосудистая патология играет одну из основных ролей в инициации и/или прогрессии ОА [24]. Кость — это высоко васкуляризованная структура, сосудистая сеть вовлечена во все аспекты роста, восстановления и метаболизма костной ткани (Brandi M. L., Collin-Osdoby P., 2006). Одной из версий потенциального механизма развития ОА на фоне сосудистой патологии является эпизодическое нарушение кровоснабжения субхондральной кости и концевых отделов длинных костей. Кровоток может быть нарушен за счет венозной окклюзии и застоя или за счет развития микроэмболии в субхондральных сосудах. Субхондральная ишемия приводит, во-первых, к нарушению питания и газообмена в суставном хряще, что является потенциальным инициатором дегенеративных изменений в хряще, во-вторых, способствует гибели (апоптозу) остеоцитов в области субхондральной кости, что инициирует остеокластическую резорбцию кости. Данные, полученные D. Felson и соавт. (2003), продемонстрировали высокую частоту выявления патологических изменений в субхондральной кости у больных с ОА при МРТ-исследовании суставов [23]. M. Zanetti и соавт. (2003) обнаружили при МРТ-исследовании признаки отека костного мозга, зоны фиброза, некроза и реконструкции трабекулярных образований кости [66]. Многолетние исследования показали, что отек костного мозга, который нередко встречается при травмах/ушибах, — весомый фактор риска для структурной дегенерации при ОА коленных суставов [17, 23, 28, 34]. Ряд исследователей, в частности P. Conaghan и соавт. (2005), предполагают, что ОА и его последующая прогрессия могут быть следствием атероматозной болезни сосудов субхондральной кости [21]. Заболевания сосудов субхондральной кости могут ускорить течение ОА за счет наруше-

ния питания хряща и за счет прямого уменьшения кровоснабжения костной ткани [68]. Патология субхондральных сосудов может быть ускорена при ОА или может ускорить прогрессирование ОА за счет нарушения питания хрящевой ткани и прямого уменьшения кровоснабжения кости (при прогрессировании ОА описаны множественные мелкие инфаркты в костной ткани). Интересны данные, полученные P. Cheras и соавт. (1997), которые обнаружили значительную разницу по фибриногенным и фибринолитическим параметрам крови и липидному профилю у пациентов с ОА тазобедренных суставов по сравнению с контрольной группой [19]. У пациентов с ОА выявляли гиперкоагуляцию, гипофибринолиз и увеличение числа циркулирующих продуктов дегенерации фибрина. Отечественные исследователи Т. И. Долганова и Н. В. Сазонова (2008), оценив показатели периферической гемодинамики у больных с ОА коленных суставов II стадии, обнаружили у них при реовазографии снижение упруго-эластических свойств артерий, повышение периферического сопротивления сосудов и затруднение венозного оттока [3].

Традиционно ОА считался дегенеративным заболеванием суставов, однако накапливается все больше данных о том, что в патогенезе ОА немалую роль играет неспецифическое воспаление [31, 49]. Именно поэтому в зарубежной литературе данное заболевание принято называть «остеоартритом». При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, нет выраженной инфильтрации воспалительными клетками тканей сустава, однако провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL), в частности IL-1 β , а также фактор некроза опухоли α (TNF- α) обнаруживают в синовиальной жидкости больных с ОА в повышенных количествах. Под воздействием IL-1 хондроциты резко усиливают синтез металлопротеиназ (ММП), прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща. Кроме того, в ответ на стимуляцию IL-1 β хондроциты начинают синтезировать ферменты, необходимые для образования оксида азота NO (индуцибельную синтазу NO) и простагландинов (циклооксигеназу-2 — ЦОГ-2). Точная роль NO в прогрессировании ОА пока не установлена. В исследованиях *in vitro* показано, что NO может ингибировать синтез протеогликанов и усиливать активность ММП, а также стимулировать апоптоз хондроцитов и синовиоцитов. Простагландин E2 (PGE2) играет важную роль

в регуляции ответа остеокластов и остеобластов при ОА. *PCGE2* также повышает чувствительность хондроцитов к действию *NO* и опосредует апоптоз хондроцитов. Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще (молекулярный уровень), нарушению архитектоники матрикса (макромолекулярный уровень), появлению микротрещин (микроскопический уровень) и надрывам хряща (макроскопический уровень).

Атеросклероз также относят к воспалительным заболеваниям, при котором воспаление связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией [54, 58]. Важную роль в патофизиологии атеросклероза играют провоспалительные цитокины и молекулы клеточной адгезии, экспрессируемые сосудистыми и кровяными клетками во время стимуляции факторами роста и цитокинами. Проспективные эпидемиологические исследования продемонстрировали наличие устойчивой зависимости между клиническими проявлениями атеротромботического заболевания и системными маркерами воспаления, включая содержание лейкоцитов в крови и содержание различных гемостатических белков, одновременно представляющих собой реагенты острой фазы воспаления, в частности фибриногена, ингибитора активатора плазминогена и фактора Виллебранда [48, 64]. Получено достаточное число доказательств того, что *C*-реактивный белок принимает непосредственное участие в патогенезе атеротромбоза. В недавнем исследовании *in vitro* было также установлено, что *C*-реактивный белок является мощным стимулятором синтеза тканевого фактора макрофагами. Тканевый фактор является основным инициатором коагуляции *in vivo*, и его локальная концентрация в артериальной стенке в большой степени связана с развитием событий, обусловленных коронарным тромбозом [60]. Среди других маркеров воспаления у лиц с высоким риском сосудистых осложнений были выявлены также повышенные уровни интерлейкина-6 (*IL-6*), внутриклеточной молекулы адгезии-1, макрофагального ингибирующего цитокина-1 и растворимого *CD40* лиганда. Экспериментальные исследования указывают, что клетки сосудистого эндотелия и гладкомышечные клетки артерий вырабатывают *IL-6*, при этом генные транскрипты *IL-6* экспрессируются в зонах атеросклеротических поражений у человека, в связи с чем *IL-6* так-

же может обладать прокоагулянтными свойствами [22, 60]. Повышенные уровни матриксной металлопротеазы-9 (*ММР-9*) вносят значимый вклад в разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, а повышенные уровни ингибитора-1 активатора плазминогена (*РАI-1*) играют значимую роль в процессах тромбообразования. Таким образом, в основе ИБС, и сосудистого заболевания мозга, и периферической артериальной окклюзии лежит хронический воспалительный процесс в сосудистой стенке. Многочисленные посредники сосудистого воспаления могут оказывать влияние и на другие органы.

ММР играют важную роль в ремоделировании сосудов и потере эластичности артерий с возрастом [47, 55]. При этом известно, что субстратом для развития *ССЗ* является ригидная сосудистая стенка. Ригидность сосудистой стенки увеличивается с возрастом и при состояниях, непосредственно увеличивающих риск *ССЗ*, таких как АГ, СД, гиперхолестеринемия и конечные стадии заболеваний почек. Генотип *ММР-3* может быть важной детерминантой ремоделирования сосудов и ригидности артериальных сосудов, связанной с возрастом. *ММР-3* ассоциирована с опасными, гладкими, липидосодержащими структурами атеросклеротических бляшек. G. Berg и соавт. (2009) определили уровни *ММР* и оценили проявления воспаления у 42 лиц, обследованных с использованием коронарной ангиографии, из которых у 24 была выявлена ИБС, определенная как коронарный стеноз более 45 %, а у остальных 18 признаков ИБС на ангиограмме обнаружено не было [16]. У пациентов с ИБС уровни *ММР-2* и *ММР-9* оказались достоверно выше по сравнению с пациентами, не страдающими ИБС. Кроме того, активность *ММР-2* достоверно ассоциировалась с уровнями *C*-реактивного белка и уровнями атерогенного аполипопротеина *B*. Авторами был сделан вывод, что ригидность сосудов является маркером или контрибутором в развитии атеросклероза. Что касается активности *ММР* при ОА, то достоверно установлено, что *ММР-3* продуцируется хондроцитами и клетками синовиальной мембраны [52]. Обнаружено значимое увеличение уровня *ММР-3* как в синовиальной жидкости, так и в крови пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Содержание *ММР-3* коррелирует с активностью болезни или тяжестью ОА: уровень сывороточных *ММР-3* и *ММР-9* значительно повышен у паци-

ентов с деструктивным ОА бедра по сравнению с пациентами с менее тяжелым ОА бедра. Таким образом, уровень ММР может служить диагностическим маркером быстро прогрессирующего ОА [26].

С возрастом в различных тканях человека происходит накопление гликозилированных продуктов коллагена, которые играют немалую роль в патогенезе как атеросклероза, так и ОА [27, 59]. Внеклеточное накопление AGE-продуктов изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимодействий. Артериальные сосуды в первую очередь подвергаются воздействию AGE-продуктов. AGE-продукты ковалентно взаимодействуют с коллагеном I типа, который, в свою очередь, взаимодействует с растворимыми белками плазмы (липопротеинами низкой плотности, иммуноглобулином G и др.). Образование AGE-продуктов на белках базальной мембраны сосудистой стенки (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат протеогликан и др.) приводит к утолщению базальной мембраны, сужению просвета капилляров и нарушению их функции (снижение адгезии эндотелиальных клеток, снижение пролиферации ретинальных перидцитов, повышение пролиферации ретинальных эндотелиальных клеток и др.). Эти нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов (снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на сосудорасширяющее действие NO и др.) и способствуют ускоренному развитию атеросклеротического процесса. Кроме того, AGE-продукты принимают непосредственное участие в экспрессии генов, ответственных за образование различных белков, участвующих в развитии патоморфологических структур. AGE-продукты также специфически накапливаются и в хрящевой ткани человека [59]. Они атакуют долгоживущие белки, преимущественно коллаген, связываются с ними и повреждают их, нарушая их функциональные свойства. Более того, они являются триггерами воспаления — могут активировать клетки, стимулируя образование провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. AGE-продукты оказывают отрицательное воздействие на метаболизм хряща и его механические свойства, ставя под угрозу целостность матрикса. Предполагают, что AGE-продукты влияют на метаболическую активность хондроцитов.

Резюмирую вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что пациенты с ОА имеют высокий риск развития различных коморбидных состояний, в первую очередь ССЗ. Связь ОА с ССЗ может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими внешними факторами. Ограничение физической активности пациентов является важным фактором, усугубляющим течение ССЗ. Хронический болевой синдром, вызывая нейроэндокринный ответ, нередко является причиной развития осложнений, имеющих у пациента с ССЗ. Так, T. Pincus и T. Sokka установили, что сокращение продолжительности жизни пожилых людей в большой степени зависит от выраженности болевого синдрома [52]. Проведенная ими оценка выживаемости 1 525 больных, среди которых 24 % страдали ОА (370 пациентов), 16 % — ССЗ (246 пациентов), ОА и ССЗ — 109 пациентов, показала, что относительный риск смерти среди больных с ОА с интенсивностью боли >40 мм был выше по сравнению с лицами, у которых интенсивность боли была <40 мм, при отсутствии различий по возрасту и полу.

Задача фармакотерапии любого заболевания, в том числе и ОА, а именно продление жизни пациента при сохранении ее качества, особенно трудна при наличии коморбидности. Избыточное назначение лекарств на фоне коморбидности приводит к резкому возрастанию вероятности развития нежелательных эффектов терапии и усугублению течения заболеваний. Так, НПВП, обладающие выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, у пациентов с ОА и риском развития ССЗ может оказывать целый ряд побочных эффектов, отягощающих течение кардиоваскулярной патологии. Повышение риска кардиоваскулярных катастроф может рассматриваться как класс-специфический побочный эффект для всех НПВП [5, 9, 14]. Прием НПВП может приводить к дестабилизации АГ, прогрессированию сердечной недостаточности, а также ассоциироваться с повышением риска кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти).

Сегодня во врачебной практике имеется класс препаратов, способных оказать реальную помощь больным с ОА, но при этом обладающих высокой безопасностью и хорошей переносимостью [1, 2, 11, 65]. Это медленнодействующие противовоспалительные препараты со структурно модифици-

рующим эффектом, в первую очередь хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА). Действие ХС и ГА направлено на патофизиологические процессы, задействованные в развитии и прогрессировании ОА, что особенно важно для сохранения физической активности и высокого качества жизни пациентов с ОА. Суммируя результаты клинических исследований ХС и ГА, можно сделать заключение, что характерными для них являются противовоспалительный эффект, сравнимый с НПВП и позволяющий снизить дозу последних, возможность сочетания с парацетамолом и НПВП, длительное сохранение лечебного эффекта и отсутствие серьезных побочных эффектов. При этом они способствуют замедлению прогрессирования ОА (по данным рентгенологических исследований). С точки зрения доказательной медицины, уровень доказательности (в соответствии с рекомендациями EULAR и OARSI) для них при лечении ОА — 1А [37, 38, 67]. Данные клинико-фармакологические эффекты обусловлены многогранным механизмом действия обоих веществ [20, 30]. В исследованиях *in vitro* было показано, что ХС вызывает увеличение содержания РНК в хондроцитах, коррелирующее с повышением синтеза протеогликана и коллагена, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы. Также было установлено, что ХС зависимым от дозы образом подавляет стимулированный *IL-1* синтез протеогликана синовиальными фибробластами, отменяет зависимость от *IL-1* ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, ингибирует (в отличие от глюкозамина) зависимый от *IL-1* синтез коллагеназы и активность агреканазы, что свидетельствует о способности ХС уменьшать коллагенолитическую активность и увеличивать продукцию компонентов матрикса. ХС способен подавлять синтез агрессивных ММР и активировать синтез ингибиторов ММР, что также способствует восстановлению равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в матриксе хряща. В исследованиях было показано, что ХС подавляет *NO*-индуцированный апоптоз хондроцитов. Кроме того, использование ХС улучшает микроциркуляцию субхондральной кости за счет ингибиции синтеза липидов, связывания E-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина в кровеносных сосудах субхондральной кости. Установлено, что ГА купирует провоспалительное и сосудоразрушающее действие *IL-1*, подавляет активацию пути ядерного фактора (*NF*)-*kB*.

Благодаря этому механизму, ГА может подавлять экспрессию генов и синтез белков ЦОГ-2, избирательно через ЦОГ-1, таким образом предупреждая высвобождение простагландина *PGE2* в питательной среде. Действие (*NF*)-*kB* подавляется ГА на уровне как хондроцитов, так и синовиоцитов, при этом обеспечивается параллельное снижение синтеза белков ЦОГ-2, высвобождение *PGE2* и, в хондроцитах, высвобождение *NO*. Кроме того, ГА последовательно снижает обусловленный *IL-1* синтез ММР в клетках обоих типов [13, 45]. В эксперименте подтверждено усиление и дополнение фармакологических эффектов ХС и ГА в случае их совместного применения. Так, комбинация ХС и ГА подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности уменьшала желатинолитическую активность ММР-9, способствовала уменьшению концентрации протеина ММ-13 и уменьшению уровня кератан сульфата в тканях. В экспериментальных исследованиях также было выявлено, что комбинированная терапия увеличивала продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6 % по сравнению с 32 % на монотерапии, а поражение хряща было менее тяжелым [1].

Таким образом, ХС и ГА при ОА оказывают разнообразное позитивное, но не совсем идентичное фармакологическое действие, усиливая и дополняя эффекты друг друга, что определяет перспективность их совместного применения в лечении ОА. Наши исследования подтвердили эффективность и высокую безопасность комбинированной терапии препаратами ХС и ГА у больных с ОА коленных суставов [1]. В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 375 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии, было подтверждено обезболивающее и противовоспалительное действие препарата «Арта®» (в 1 таблетке содержится 500 мг хондроитина сульфата натрия и 500 мг глюкозамина гидрохлорида). Это выражалось в достоверном снижении уровня боли уже через четыре недели от начала терапии (как по шкале ВАШ, так и по индексу WOMAC), а также снижением дозы и даже полной отменой НПВП — Диклофенака, от которого больные не могли отказаться ранее. Через 1 мес лечения на фоне приема Арта® от приема Диклофенака отказались 12,2 % больных, через 4 мес лечения — 40 %, через 6 мес лечения — 61 %. У пациентов, получавших Арта®, также наблюдалось значительное улучшение функционального

состояния суставов, которое сохранялось на протяжении нескольких месяцев по окончании курса лечения. Переносимость препарата была очень хорошей. В другом исследовании нами были изучены эффективность и безопасность Артра® у 60 больных с ОА коленных суставов II–III стадий и сопутствующей соматической патологией [2, 11]. Одной из задач данного исследования явилась оценка состояния сердечно-сосудистой системы (60 % больных страдали АГ и 19 % — ИБС). Оценивали динамику САД (систолического АД), частоту болевой ишемии и безболевой ишемии миокарда по данным холтеровского исследования (в начале и через 6 мес исследования). Так, у пациентов 1-й группы, получавших Артра®, мы наблюдали большую положительную динамику уровня САД. Разница среднесуточного САД до начала терапии и через 6 мес наблюдения составила: в 1-й группе — 7,3 мм рт. ст. ($p < 0,05$), во 2-й (получавшей только НПВП) — 3,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Также мы отметили у пациентов, получавших Артра®, меньшее число эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии миокарда (по данным холтеровского мониторинга). Фармакоэкономическая выгода применения препарата «Артра®» в схеме лечения пациентов с ОА и соматической патологией выражалась в уменьшении числа повторных госпитализаций больных по поводу обострений разных заболеваний. Так, в 1-й группе, получавшей «Артра®», в течение последующих 9 мес наблюдения повторно были госпитализированы 13 пациентов (43 %), тогда как во 2-й группе, получавшей только НПВП, повторные госпитализации были у 23 пациентов (76 %). Общее число госпитализаций на одного больного составило 1,2 в 1-й группе и 1,7 — во 2-й.

Таким образом, своевременное выявление факторов риска ССЗ у пациентов с ОА, а также адекватная и продуманная комплексная терапия как ОА, так и имеющихся у пациента коморбидных заболеваний, позволит улучшить качество и продолжительность жизни таких больных. Включение в комплексную терапию пациентов с ОА и соматической патологией медленнодействующих противовоспалительных препаратов со структурномодифицирующим действием позволяет быстрее добиться обезболивающего эффекта, снизить риск развития осложнений фармакотерапии ОА и дестабилизации соматической патологии (ИБС, АГ

и т. д.), а также существенно снизить как прямые, так и непрямые затраты на лечение.

Литература

1. Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Беневоленская Л. И. и др. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза // Тер. арх. 2005. № 11. С. 69–75.
2. Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта // РМЖ. 2008. Т. 16. № 7. С. 476–480.
3. Долганова Т. И., Сазонова Н. В. Оценка периферической гемодинамики у больных с остеоартрозом коленного сустава II стадии // Соврем. наукоемкие технол. 2008. № 6. С. 29–32.
4. Изможерова Н. В., Попов А. А. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии с манифестным остеоартрозом коленных суставов // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4. С. 60–64.
5. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. 2006. № 25. С. 1769–1777.
6. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность // Consium medicum. 2005. Т. 07. № 12. С. 993–996.
7. Лучихина Л. В. Артроз: ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Мед. энцикл., 2001.
8. Насонов Е. Л. Новый взгляд на этиопатогенез остеоартроза // Consilium medicum. 2007. Симпозиум. С. 3–8.
9. Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // РМЖ. 2003. № 23. С. 1280–1284.
10. Насонова В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // Consilium medicum. 2009. № 1. С. 5–8.
11. Наумов А. В., Верткин А. Л., Мендель О. И. и др. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией // РМЖ. 2007. Т. 15. № 26. С. 2012–2019.
12. Хитров Н. А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема сопутствующих заболеваний // Тер. арх. 2005. № 12. С. 59–64.
13. Alvarez-Soria M. A., Largo R., Calvo E. et al. Differential anticatabolic profile of glucosamine sulfate versus other anti-osteoarthritic drugs on human osteoarthritic chondrocytes and synovial fibroblast in culture // Osteoarthr. Cartil. 2005. Vol. 13(Suppl. A). P. 309.
14. Antman E. M., Bennett J. S., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 1634–1642.
15. Aspden R., Scheven B., Hutchison J. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1118–1120.
16. Berg G. MMP activity elevated in CAD patients // Arch. Med. Res. 2009. Vol. 40. P. 48–53.
17. Bergman A. G., Willen H. K., Lindstrand A. L., Pettersson H. T. Osteoarthritis of the knee: correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features // Skeletal Radiol. 1994. Vol. 23. P. 445–448.
18. Caporali R., Cimmino M. A., Sarzi-Puttini P. et al. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // Sem. Arthr. Rheum. 2005. Vol. 35. Issue 1. Suppl. 1. P. 31–37.
19. Cheras P. A., Whitaker A. N., Blackwell E. A. et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis in primary osteoarthritis // Clin. Orthop. 1997. Vol. 334. P. 57–67.

20. *Chondroitin sulfate* // *Alternative Med. Rev.* 2006. Vol. 11. № 4. P. 338–343.
21. *Conaghan P. G., Vanharanta H., Dieppe P. A.* Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 1539–1541.
22. *De Vries H. E., Buchner B., Van Berkel T. J. C., Kuiper J.* Specific interaction of oxidized low-density lipoprotein with macrophage-derived foam cells isolated from rabbit atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 638–645.
23. *Felson D. T., McLaughlin S., Goggins J. et al.* Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // *Ann. Int. Med.* 2003. Vol. 139. P. 330–336.
24. *Findlay D. M.* Review: Vascular pathology and osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 46. P. 1763–1768.
25. *Gabriel Sh. E., Michaud K.* Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases // *J. Arthr. Resarch & Therapy.* 2009. Vol. 11. P. 229.
26. *Garnero P.* Biochemical markers of osteoarthritis // In: Sharma L., Berenbaum F. *Osteoarthritis: A companion to rheumatology.* Mosby Elsevier, 2007. P. 113–128.
27. *Garnero P., Peterfy C., Zaim S., Schoenharthng M.* Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study // *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 2822–2929.
28. *Gibson G. J., Verner J. J., Nelson F. R. et al.* Degradation of the cartilage collagen matrix associated with changes in chondrocytes in osteoarthrosis. Assessment by loss of background fluorescence and immunodetection of matrix components // *J. Orthop. Res.* 2001. Vol. 19. P. 33–42.
29. *Gonsales-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. et al.* High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors // *Arthr. Rheum.* 2007. Vol. 57. P. 1074–1080.
30. *Glucosamine* // *Alternative Medicine Review Monographs.* 2006. P. 175–177.
31. *Guilak F., Fermor B., Keefe F. J. et al.* The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004. Vol. 423. P. 17–26.
32. *Haara M. M., Manninen P., Kroger H. et al.* Osteoarthritis of finger joints in Finns ages 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 151–158.
33. *Hochberg M. C.* Mortality in osteoarthritis // *Clin. exp. Rheum.* 2008. Vol. 26 (5 Suppl. 51). P. 120–124.
34. *Hunter D. J., Zhang Y., Niu J. et al.* Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis // *Arthr. Rheum.* 2006. Vol. 54. P. 1529–1535.
35. *Jacobsson L. T., Knowler W. C., Pillemer S. et al.* Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians // *Arthr. Rheum.* 1993. Vol. 36. P. 1045–1053.
36. *John H., Hale E. D., Treharne G. J., Kitas G. D.* Editorial. Patient education on cardiovascular aspects of rheumatoid disease: an unmet need // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 46. P. 1513–1516.
37. *Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al.* EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 1145–1155.
38. *Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al.* EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 669–681.
39. *Kadam U. T., Croft P. R.* Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. P. 1899–1904.
40. *Kadam U. T., Jordan K., Croft P. R.* Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 408–414.
41. *Lawrence J. S.* *Rheumatism in populations.* William Heinemann Medical Books Ltd. London, 1977. P. 98.
42. *Lawrence R. C., Everett D. F., Hochberg M. C.* *Arthritis* // In: Cornoni-Huntley J.C., Huntley R.R., Feldman J.J. *Health Status and Well-being of the elderly.* Oxford University press. New York, 1990. P. 136–151.
43. *Lehtinen K.* Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52. P. 174–176.
44. *Manzi S., Meliahn E. N., Rairie J. E. et al.* Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus comparison with the Framingham Study // *Amer. J. Epidem.* 1997. Vol. 145. P. 408–415.
45. *Millward-Sadler S. J., Salter D. M.* Integrindependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction // *Ann. Biomed. Eng.* 2004. Vol. 32. P. 435–446.
46. *Monson R. R., Hall A. P.* Mortality among arthritics // *J. chron. Dis.* 1976. Vol. 29. P. 459–467.
47. *Page-McCaw A., Ewald A. J., Werb Z.* Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling // *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.* 2007. Vol. 8. P. 221–233.
48. *Patel P., Carington D., Strachan D. P. et al.* Fibrinogen; a link between chronic infection and coronary heart disease // *Lancet.* 1994. Vol. 343. P. 1634–1635.
49. *Pelletier J. P., Martel-Pelletier J., Abramson S. B.* Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets // *Arthr. Rheum.* 2001. Vol. 44. P. 237–247.
50. *Philbin E. F., Ries M. D., Groth G. D.* Osteoarthritis as determinant of an adverse coronary heart disease risk profile // *J. cardiovasc. Risk.* Vol. 3. P. 529–533.
51. *Pickard S., Lee T. A., Bartle B., Weiss K.* Osteoarthritis: a comorbid marker for longer life? // *Ann. Epidem.* 2007. Vol. 17 (5). P. 380–384.
52. *Pincus T., Sokka T.* Mortality in rheumatic diseases // *Clin. exp. Rheum.* 2008. Vol. 26 (Suppl. 51). P. S1–S4.
53. *Rosemann Th., Laux G., Szecsenyi J.* Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients // *J. Orth. Surg. Res.* 2007. Vol. 2. P. 12.
54. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature.* 1993. Vol. 362. P. 801–809.
55. *Rybakowski J. K.* Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) — a mediating enzyme in cardiovascular disease, cancer, and neuropsychiatric disorders // *Cardiovasc. Psychiat. Neurol.* 2009. Vol. 9. Article ID 904836. P. 1–7.
56. *Saudek D. M., Kay J.* Advanced glycation endproducts and osteoarthritis // *Curr. rheum. Reports.* 2003. Vol. 5. P. 33–40.
57. *Scherer Y., Shoenfeld Y.* Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases // *Nat. Clin. Pract. Rheum.* 2006. Vol. 2. P. 99–106.
58. *Solomon D. H., Karlson E. W., Rimm E. B. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 1303–1307.
59. *Szekanecz Z., Koch A. E.* Review: Vascular involvement in rheumatic diseases: ‘vascular rheumatology’ // *Arthr. Res. Ther.* 2008. Vol. 10. P. 224–230.

60. Tracy R. P., Lematre R. N., Psaty B. M. et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 1121–1127.
61. Turesson C., Jacobsson L. T. H., Matteson E. L. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic disease // *Vasc. Hlth Risk Manage.* 2008. Vol. 4 (3). P. 605–614.
62. Turesson C., McClelland R. L., Christianson T. J. et al. Severe extraarticular disease manifestations are associated with increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 59–64.
63. Van Dijk G. M., Veenhof C., Schellevis F. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee // *BMC Musculoskel. Dis.* 2008. Vol. 9. P. 95.
64. Van der Wall A. C., Becker A. C., van der Loos C. M. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by an inflammatory process irrespective of domene plaque morphology // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 36–44.
65. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases // *Rheumatology.* 2006. Vol. 45. P. 129–138.
66. Zanetti M., Bruder E., Romero J., Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings // *Radiology.* 2000. Vol. 215. P. 835–840.
67. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSIS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSIS evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthr. Cartilage.* 2008. Vol. 16. P. 137–162.
68. Zhou S., Cui Z., Sniekers Y., Urban J. J. P. Subchondral supply is a critical determinant of the oxygen concentration profile across cartilage; in vitro measurement and modeling // *Abstract Osteoarthr. Cartilage.* 2003. Vol. 11(suppl A). S. 20.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 304–313

O. I. Mendel¹, A. V. Naumov¹, A. L. Vertkin¹, L. I. Alekseeva², M. M. Shamuilova¹,
L. V. Luchihina³

OSTEOARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OLDER PERSONS: CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIP

¹ Moscow State Medical and Stomatologic University, 20/1 ul. Delegatskaya, Moscow 127473; ² State Institute of Rheumatology, RAMS, 34 A Kashirskoye shosse, Moscow 115522; ³ Moscow State Medical University, 1 ul. Ostrovitjanova, Moscow 117997; e-mail: olgamendel.15@gmail.com

Osteoarthritis (OA) is one of the most common medical conditions in elderly people. This article presents the survey data on a problem of poly-morbidities (co-morbidities) at osteoarthritis. Special attention is paid to a combination of osteoarthritis with cardiovascular pathology, and also the data testifying the association between osteoarthritis and the increased death rate from cardiovascular pathology. On the basis of the literature data analysis a hypothesis about an etiopathogenic interrelation between osteoarthritis and cardiovascular pathology is presented. According to the authors, potential pathogenetic links include a chronic nonspecific inflammation and metabolic infringements. There are also evidences that vascular pathology may initiate and/or worsen the disease progression. The important factors aggravating a current cardiovascular disease in patients with osteoarthritis are: the restriction of physical activities and irrational pharmacotherapy of osteoarthritis clinical symptoms (increased risk of cardiovascular accidents is considered as a class-specific side-effect for all NSAIDs). The authors present the own data on rational pharmacotherapy of patients with osteoarthritis and somatic pathology by means of SYSADOA influencing the disease symptoms and being able to modify structural changes (glucosamine, chondroitine sulphate — ARTRA).

Key words: co-morbidity, osteoarthritis, cardiovascular pathology, atherosclerosis, inflammation

А. А. Яковлев, С. А. Рукавишников, С. В. Трофимова

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: kdlb2@yandex.ru

В статье описаны диагностические возможности исследования уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Выявлена статистически значимая корреляция между концентрацией BNP и функциональным классом сердечной недостаточности. Определение уровня BNP позволяет проводить дифференциальный диагноз сложных форм ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, дисфункция левого желудочка, мозговой натрийуретический пептид, пожилой и старческий возраст

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой геронтологической кардиологии. Сердечная недостаточность — это синдром, при котором дисфункция миокарда вызывает неспособность сердечной мышцы поддерживать метаболические процессы в организме на адекватном уровне.

По данным ВОЗ, сердечная недостаточность является наиболее частой причиной госпитализации людей в пожилом и старческом возрасте. Очевидно, что отчетливая тенденция к «постарению» жителей планеты в последние десятилетия вызовет еще большую распространенность ХСН, которой страдает в настоящее время 1–2% населения в экономически развитых странах. Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает. И это единственное патологическое состояние сердечно-сосудистой системы, частота и распространенность которого растет с каждым годом. В основном, это объясняется увеличением продолжительности жизни пациентов и повышением эффективности терапии ССЗ, а также успехами в профилактике и лечении ряда заболеваний. Несмотря на достижения в медицине, частота госпитализаций и летальность больных с ХСН остаются высокими. Выживаемость в течение 5 лет

после постановки диагноза составляет 50%, а в течение 10 лет — менее 25%. Поэтому ХСН является одной из основных проблем современной геронтологии и гериатрии и имеет глобальный социально-экономический характер.

ХСН является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако разные болезни сердца с разной частотой встречаются у лиц молодого, среднего, пожилого и старческого возраста. А значит, этиология ХСН у больных пожилого и старческого возраста не может не отличаться от таковой у лиц молодого и среднего возраста. Многочисленные результаты специальных исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время основной причиной развития и прогрессирования ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По разным данным, на долю ИБС в этиологии ХСН приходится от 41 до 91% [1]. Правда, у больных среднего возраста ХСН практически всегда развивается после перенесенного Q-инфаркта миокарда, тогда как у пожилых больных с ХСН ишемической этиологии нечасто имеются несомненные указания на Q-инфаркт миокарда в анамнезе. У больных с ХСН пожилого и старческого возраста ИБС почти всегда сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и, нередко, с сахарным диабетом (СД).

Есть целый ряд заболеваний и состояний, которые протекают с клиническими симптомами и признаками застойной ХСН, главным образом у лиц пожилого и старческого возраста. К таким заболеваниям и состояниям относятся, например, тяжелая АГ, мерцательная аритмия, хроническая анемия умеренной или тяжелой степени, гипертиреоз и др. Хроническая почечная недостаточность чаще является причиной ХСН или усугубляет ее течение у пожилых лиц, чем у больных молодого и среднего возраста.

Другой особенностью ХСН у лиц пожилого и старческого возраста является ее полиэтиологический характер. У больных пожилого и старческого возраста часто имеется несколько заболеваний, которые могут вызывать нарушение функции сердца, например ИБС в сочетании с АГ и/или СД. В пожилом возрасте, особенно у мужчин-курильщиков, естественное течение хронической обструктивной болезни легких нередко приводит к развитию хронического легочного сердца.

В клинической практике часто условно различают всего два варианта течения ХСН в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) — с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40 %) и с сохраненной его систолической функцией (фракция выброса 40 % и более).

Указанные варианты течения ХСН встречаются в любом возрасте. Однако важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что с возрастом значительно уменьшается доля больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, и одновременно увеличивается доля больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ. Результаты популяционных исследований и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что в пожилом возрасте ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ чаще встречается у женщин, а также у больных АГ, но без достоверных указаний на инфаркт миокарда в анамнезе.

Для определения тактики ведения пациентов необходимы четкие диагностические и прогностические критерии, то есть оценка тяжести ХСН и риска летальности. Вследствие того, что популяция больных с ХСН представлена, в основном, лицами старше 75 лет, оценка выраженности этого синдрома и прогноза таких пациентов наиболее актуальна.

Диагностика сердечной недостаточности в настоящее время крайне затруднена из-за субъективной клинической картины, отсутствия симптомов на ранней стадии заболевания и неспецифических симптомов на поздних стадиях. В половине случаев происходит неправильная постановка первичного диагноза. Особенности трудности представляют больные пожилого и старческого возраста, так как в этом случае очень часто наблюдается гипердиагностика заболевания и, соответственно, возрастает доля необоснованных госпитализаций.

ХСН — это многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные нарушения. В связи с этим, большой интерес представляет поиск универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности,

одними из главных кандидатов на роль которых являются натрийуретические пептиды (НУП). Значение НУП при ХСН изучали в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское общество кардиологов включило лабораторное определение НУП в крови в список необходимых обследований больных с ХСН [10]. В этом же разделе рекомендаций были обозначены перспективные направления использования НУП при ХСН: скрининг, прогноз, оценка эффективности терапии.

Натрийуретические пептиды — семейство структурно и функционально родственных соединений, включающее в настоящее время предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) и последовательно открытые вслед за ними CNP и DNP, названные в алфавитной последовательности. ANP отражает, преимущественно, секреторную активность предсердий, BNP — желудочков сердца (в связи с чем в современной литературе этот пептид все чаще именуется «НУП В-типа», а не «мозговой пептид»); CNP синтезируется, в основном, в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции «сердечных НУП» является объемная перегрузка миокарда: предсердий — в случае ANP и желудочков (особенно увеличение конечного диастолического давления в ЛЖ) — в случае BNP [2, 4, 5]. Наиболее значимым для диагностических и прогностических целей представляется использование НУП В-типа [3, 7, 9, 13].

Рецепторы для НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. НУП подавляют секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также симпатическую активацию. Являясь естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, НУП усиливают диурез, выделение с мочой натрия, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают артериальное давление, пред- и постнагрузку. Кроме того, пептиды снижают синтез и высвобождение эндотелина, подавляют рост гладких мышечных, эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов. Разрушение НУП осуществляется нейтральной эндопептидазой — ферментом, наибольшее количество которого содержится в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона [2, 4, 7].

Для лабораторной диагностики используют, в основном, определение NT^{**}-proBNP и BNP [2, 5, 8, 12, 13, 15]. По последним данным, уров-

* N-terminal, то есть N-конец молекулы proBNP.

ни BNP и NT-proBNP зависят от пола и возраста пациента. Наиболее строгими в настоящее время можно считать рекомендации, учитывающие эти факторы [9, 11, 12, 14, 16].

В основу методов исследования BNP положен принцип иммуноферментного анализа. Моноклональные мышинные антитела к BNP фиксированы на микрочастицах. После добавления сыворотки пациента и последующей инкубации образуются комплексы антиген—антитело. На следующем этапе добавляется конъюгат, содержащий антитела к данному комплексу, и фермент, катализирующий реакцию, в результате которой образуется флуоресцирующий агент, интенсивность свечения которого в дальнейшем определяется оптической системой анализатора. Концентрация BNP оценивается по интенсивности свечения [6, 9].

Применение иммуноферментного анализа крови на НУП В-типа позволяет существенно улучшить диагностику и стратификацию риска пациентов с сердечной недостаточностью. Следовательно, уровень этого маркера в крови может быть использован для дифференциальной диагностики у симптоматических пациентов с целью правильного выбора адекватной заболеванию терапии. BNP является важным сывороточным маркером для оценки степени тяжести, стадии сердечной недостаточности, независимым от возраста, пола и функции почек. С 2003 г. является «золотым стандартом» для использования в клинической практике. Уровень BNP > 100 пг/мл предложено использовать для подтверждения и/или исключения ХСН у больных, госпитализированных в многопрофильный стационар с одышкой. Вместе с тем, у больных пожилого возраста эти показатели изучены недостаточно.

Целью исследования являлось изучение клинического значения уровня BNP в плазме у больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Настоящее исследование включало два фрагмента: 1) неселективный клинико-статистический анализ 297 историй болезни пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в многопрофильный стационар в течение трех лет с 2006 по 2009 г., который включал регистрацию следующих параметров: пол, возраст, наличие и выраженность ХСН, численность и характер сопутствующей патологии, количественный и качественный состав проводимой в стационаре терапии, заболевание, послужившее причиной развития ХСН; 2) сравнительное проспективное исследование с участием 57 госпитализированных пациен-

тов пожилого (60–74 года) — 27 человек, средний возраст $68 \pm 0,8$ года, и старческого возраста (75 лет и более) — 30 человек, средний возраст $80 \pm 0,4$ года, с признаками ХСН II–IV ФК (по классификации NYHA), преимущественно ишемической этиологии, 80 % больных, и фракцией выброса ЛЖ 40 % и ниже в условиях многопрофильного стационара (39 мужчин и 18 женщин). Критериями исключения были гемодинамически значимые пороки сердца, острый коронарный синдром, инсульт, кардиоваскулярные процедуры в течение 30 дней до включения в исследование, почечная недостаточность, заболевания печени, обструктивные заболевания легких. Всем больным проводили эхо-КГ и определение уровня BNP методом иммуноферментного анализа.

Распределение по II:III:IV ФК ХСН в группе пациентов старческого возраста (75 лет и более) составило, соответственно, 14; 68; 18 %; в среднем ФК ХСН составил $2,9 \pm 0,0$. В группе больных пожилого возраста распределение по II:III:IV ФК составило, соответственно, 22; 63; 15 %; в среднем ФК ХСН составил $2,9 \pm 0,1$.

При практически одинаковом соотношении ФК ХСН процентное соотношение пациентов со II, III и IV стадиями болезни по классификации Стражеско—Василенко в группе старческого и пожилого возраста существенно различалось — 41:50:9 и 72:26:2, соответственно (рис. 1).

Показатели фракции выброса ЛЖ у пациентов старческого возраста колебались от 34 до 74 % и в среднем составили $55 \pm 1,0$ %; эти же показатели у пациентов пожилого возраста варьировали от 20 до 71 % и составили в среднем $52,2 \pm 1,2$ %.

У больных с ХСН III–IV ФК медиана плазменных уровней BNP составила 498 нг/л, что достоверно превышало нормальные значения этих гормонов ($p=0,001$). Уровень BNP был достоверно выше у больных, страдающих ХСН более 3 лет ($p=0,01$).

У пациентов с ХСН III ФК плазменный уровень BNP был достоверно ниже, чем у пациентов с ХСН IV ФК, а у пациентов с ХСН I–II ФК — достоверно ниже, чем у пациентов ХСН III–IV ФК.

Установлено наличие обратной корреляционной зависимости между плазменными уровнями BNP, фракцией выброса ЛЖ ($p=0,01$). Выявлена прямая связь между возрастом пациентов и показателями BNP ($p=0,01$, $p=0,009$, $p=0,006$), табл. 1, рис. 2.

При исследовании качества жизни установлено, что у больных старческого возраста этот пока-

Таблица 1

Уровень BNP у пациентов пожилого и старческого возраста с разными ФК ХСН

| Показатель | Пациенты | | |
|------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------|
| | пожилого возраста, 60–74 года | старческого возраста, 75 лет и более | ФК ХСН |
| BNP, пг/мл | 202,5±8,4 | 205,7±10,2 | II |
| | 784,8±36,1 | 607,4±28,7 | III |
| | 1257,1±60,3 | 2857,7±128,9 | IV |

Примечание. Достоверность различий между средними значениями уровня BNP у пациентов с разными ФК ХСН в пределах каждой из возрастных групп $p < 0,05$

Таблица 2

Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с разными ФК ХСН

| Показатель | Пациенты | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------|
| | пожилого возраста, 60–74 года | старческого возраста, 75 лет и более | ФК ХСН |
| Качество жизни, баллы | 41±1 | 50±2 | II |
| | 52±2 | 66±2 | III |
| | 72±3 | 77±3 | IV |

Примечание. Достоверность различий между аналогичными показателями у пациентов пожилого и старческого возраста $p < 0,05$; достоверность различий между соседними ФК ХСН в одной исследуемой группе $p < 0,05$

затель был достоверно хуже, чем у пациентов пожилого возраста.

В каждой из исследуемых возрастных групп у больных с более высоким ФК ХСН уровень качества жизни был ниже (табл. 2, рис. 3).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0.

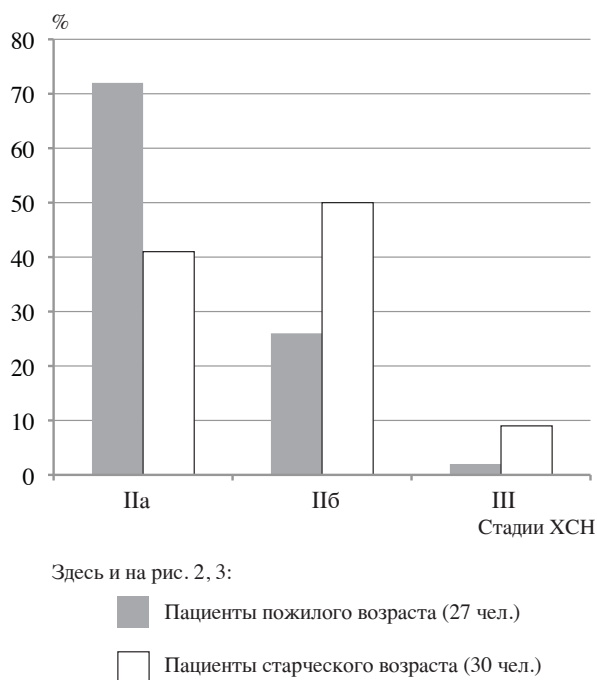


Рис. 1. Соотношение пациентов пожилого и старческого возраста с разными стадиями ХСН

Выводы

У больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, достоверно повышен уровень BNP.

Показатель BNP коррелирует со степенью тяжести, длительностью ХСН и являются маркером систолической дисфункции ЛЖ.

Представляется целесообразным включение лабораторного определения уровня BNP в программу обязательного обследования больных, поступающих в стационар с подозрением на ХСН.

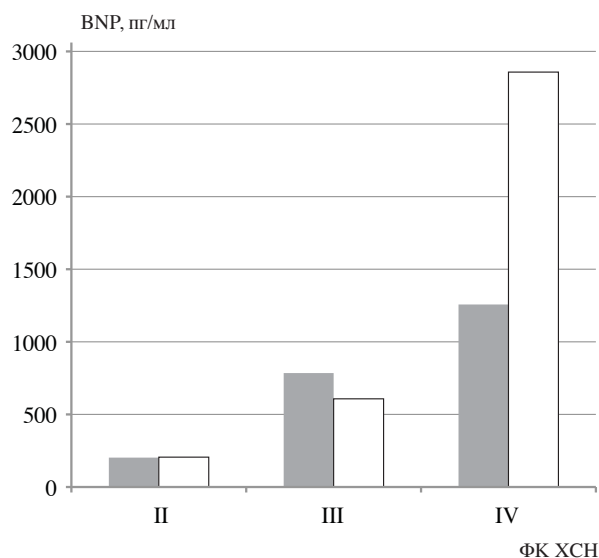


Рис. 2. Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с разными ФК ХСН по уровню BNP

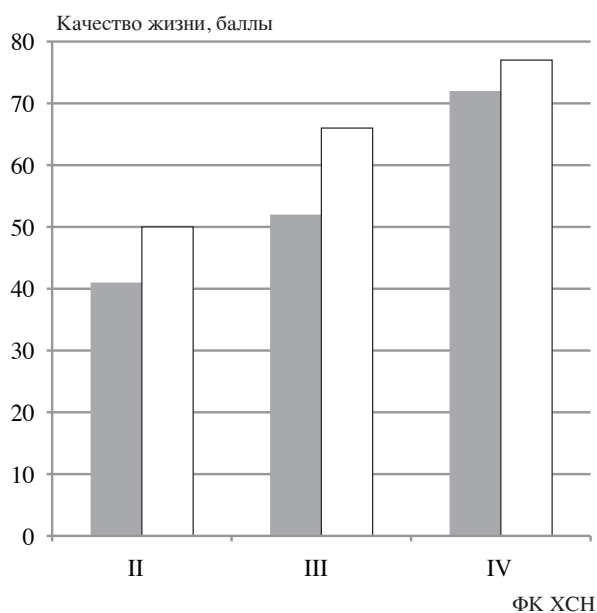


Рис. 3. Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с разными ФК ХСН по уровню качества жизни

Определение уровня ВПР позволяет проводить дифференциальный диагноз сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической), что особенно актуально у лиц пожилого и старческого возраста в связи с наличием сопутствующей патологии, затрудняющей диагноз ХСН.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Скворцов А. А., Мареев В. Ю. и др. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рос. мед. журн. 2000. № 8. С. 15–16.
2. Андреев Д. А., Батищев П. Н. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийурети-

ческого пептида в диагностических целях // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2004. № 3. С. 146–155.

3. Бугримова М. А., Савина Н. М., Ваниева О. С и др. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2006. № 1. С. 51–57.

4. Елисеев О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Тер. арх. 2003. № 9. С. 40–45.

5. Adams K. F., Mathur V. S., Gheorghide M. et al. B type natriuretic peptide from bench to bedside // Amer. Heart J. 2003. Vol. 145. P. 34–46.

6. Ala-Kopsala M., Magga J., Peuhkurinen K. et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides // Clin. Chem. 2004. Vol. 50. P. 1576–1588.

7. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A Review // Clin. Chem. 2004. Vol. 50. P. 33–50.

8. Collins S. P. Use of Nt-proBNP in the emergency department evaluation of shortness of breath: implications for clinical practice // Emergency Med. Cardiac res. education group. 2005. Vol. 6. P. 11–22.

9. Cowie M. R., Struthers A. D., Wood D. A. et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 1349–1353.

10. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology // Europ. J. Heart Fail. 2001. Vol. 22. P. 1527–1560.

11. Januzzi J. L., Camargo C. A., Baggish A. L. et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // Amer. J. Cardiol. 2005. Vol. 95. P. 948–954.

12. Januzzi J. L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure, Cleveland // J. clin. Med. 2006. Vol. 73. P. 149–157.

13. Lemos J., McGuire D. K., Drazner M. H. et al. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 316–322.

14. Luchner A., Hengstenberg C., Lowel H. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function // Hypertension. 2002. Vol. 39. P. 99–104.

15. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmeyer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // Clin. Chem. 2004. Vol. 341. P. 41–48.

16. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine // Heart. 2006. Vol. 92. P. 843–849.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 2. P. 314–318

A. A. Yakovlev, S. A. Rukavishnikova, S. V. Trofimova

EXPERIENCE OF DEFINITION OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ELDERLY AND SENILE AGE

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: kdlb2@yandex.ru

This article describes the diagnostic possibilities of research of NT-BNP level in blood of the patients of elderly and senile age with congestive heart failure. Statistically significant correlation between BNP concentration and a functional class of heart insufficiency is revealed. Definition of BNP level enables to diagnose differentially the difficult forms of congestive heart failure.

Key words: congestive heart failure, diastolic dysfunction, left ventricular dysfunction, brain natriuretic peptide (NT BNP), elderly and senile age