

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2013
Том
Vol. 26

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Пептидная регуляция старения

Модели и кинетика старения

Патогенез и терапия заболеваний
у пожилых

Профилактика преждевременного
старения

Организационные аспекты гериатрии



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2013

Russian Academy of Sciences
Division for Physiology and Fundamental Medicine
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society
North-Western Branch of RAMS

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 6, № 1

Editorial Board:

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

International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)	V.S. Myakotnykh (Ekaterinburgh)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)	M.A. Paltsev (Moscow)
A.L. Ariev (St. Petersburg)	I.G. Popovich (St. Petersburg)
V.V. Bezrukov (Kiev)	S.I.S. Rattan (Aarhus)
M. Davidovich (Beograd)	G.S. Roth (Baltimore)
M.I. Davydov (Moscow)	G.A. Ryzhak (St. Petersburg)
C. Francheschi (Bologna)	V.N. Shablin (Moscow)
N.K. Gorshunova (Kursk)	V.P. Skulachev (Moscow)
V.T. Ivanov (Moscow)	G.A. Sofronov (St. Petersburg)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	J. Troisi (Malta)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	J. Vijg (San Antonio)
V.K. Koltover (Chernogolovka)	M.I. Voevoda (Novosibirsk)
O.V. Korkushko (Kiev)	R. Weindruch (Madison)
E.A. Korneva (St. Petersburg)	T. von Zglinicki (Newcastle)
G.P. Kotelnikov (Samara)	O.G. Yakovlev (Samara)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)	A.I. Yashin (Durham)
A.I. Martynov (Moscow)	

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

St. PETERSBURG • 2013

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 6, № 1

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	А.И. Мартынов	(Москва)
В.В. Безруков	(Киев)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	М.А. Пальцев	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	И.Г. Попович	(Санкт-Петербург)
М.И. Воевода	(Новосибирск)	С.И.С. Раттан	(Орхус)
Н.К. Горшунова	(Курск)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
М. Давидович	(Белград)	Г.А. Рыжак	(Санкт-Петербург)
М.И. Давыдов	(Москва)	В.П. Скулачёв	(Москва)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Г.А. Софронов	(Санкт-Петербург)
В.Т. Иванов	(Москва)	Дж. Троици	(Мальта)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	К. Франчески	(Болонья)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	В.Н. Шабалин	(Москва)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	О.Г. Яковлев	(Самара)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	А.И. Яшин	(Дурэм)
О.В. Коркушко	(Киев)		

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE, Index Copernicus и SCOPUS

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2013. Т. 26. № 1. 200 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и ООО «Гармония»

С 2011 г. издательство PLEIADES PUBLISHING (МАИК «НАУКА/INTERPERIODICA») публикует журнал «ADVANCES IN GERONTOLOGY» (English Translations of «Uspekhi Gerontologii»), ISSN 2079-0570. Издание распространяет издательство SPRINGER

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. Н. Н. Петрова, чл.-кор. РАН 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»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 01.04.2013 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 25.

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

© Успехи геронтологии, 2013
© Геронтологическое общество, 2013

<p><i>Хавинсон В. Х., Рыжак Г. А., Михайлова О. Н.</i> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии: достижения и перспективы (к 20-летию со дня основания)</p>	11	<p><i>Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Mikhailova O. N.</i> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology: achievements and prospects (towards the 20th anniversary)</p>
<p><i>Хавинсон В. Х., Кузник Б. И., Рыжак Г. А.</i> Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований</p>	20	<p><i>Khavinson V. Kh., Kuznik B. I., Ryzhak G. A.</i> Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Message 2. Clinical studies results</p>
<p><i>Кузник Б. И., Линькова Н. С., Тарновская С. И., Хавинсон В. Х.</i> Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные изменения, развитие атеро- склероза и тромботических заболеваний (обзор литературы и собственных данных)</p>	38	<p><i>Kuznik B. I., Linkova N. S., Tarnovskaya S. I., Khavinson V. Kh.</i> Cytokinis and regulatory peptides: age-related changes, atherosclerosis and trombotic diseases</p>
<p><i>Викторов А. А., Холоднов В. А., Гладких В. Д., Алехнович А. В.</i> Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем</p>	52	<p><i>Victorov A. A., Kholodnov V. A., Gladkikh V. D., Alekhnovich A. V.</i> Mathematical model of the influence of the environment on the aging of living systems</p>
<p><i>Викторов А. А., Холоднов В. А.</i> Кинетическая теория старения живых систем</p>	58	<p><i>Victorov A. A., Kholodnov V. A.</i> The kinetic theory of the aging of living systems</p>
<p><i>Вайсман Н. Я., Голубовский М. Д., Илинский Ю. Ю.</i> Различия в параметрах продолжительности жизни и ее пол-специфичности в популяциях человека и их моделирование на дрозофиле</p>	66	<p><i>Weisman N. Ya., Golubovsky M. D., Ilinsky Yu. Yu.</i> Interpopulation and sex-specific life span differences in human populations and their modeling in <i>Drosophila</i></p>
<p><i>Архипова Н. С., Арьев А. Л., Попова Е. К., Григорьева Л. В., Козина Л. С.</i> Связь полиморфизма I/D гена ангиотензин- превращающего фермента и D442G гена белка-переносчика эфиров холестерина с факторами риска атеросклероза у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца Республики Саха (Якутия)</p>	76	<p><i>Arkhipova N. S., Ariev A. L., Popova E. K., Grigorieva L. V., Kozina L. S.</i> The connection of polymorphism I/D of the gene angiotensin-converting ferment and D442G gene of protein-carrier of cholesterol ethers with atherosclerosis risk factors in patients of elderly and senile age with coronary heart disease in the Republic Sakha (Yakutia)</p>
<p><i>Татарина О. В., Никитин Ю. П., Неустроева В. Н., Щербакова Л. В., Горохова З. П.</i> Артериальное давление в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей Якутска: популяционное исследование</p>	82	<p><i>Tatarinova O. V., Nikitin Yu. P., Neustroyeva V. N., Scherbakova L. V., Gorohova Z. P.</i> Arterial blood pressure in persons of elderly, senile age and long-livers of Yakutsk: population screening</p>
<p><i>Никитин Ю. П., Татарина О. В., Неустроева В. Н., Щербакова Л. В., Сидоров А. С.</i> Особенности артериального давления у пожилых людей разных этнических групп Якутии</p>	89	<p><i>Nikitin Yu. P., Tatarinova O. V., Neustroyeva V. N., Scherbakova L. V., Sidorov A. S.</i> Features of arterial blood pressure in elderly persons of different ethnic groups in Yakutsk</p>

<p><i>Лабунец И. Ф.</i> Половые особенности возрастных изменений цирканнуальных ритмов функций эпифиза, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса у здоровых людей</p>	97	<p><i>Labunets I. F.</i> The sexual peculiarities of aging changes in circannual rhythms of pineal gland, hypophysis, adrenal cortex and thymus functions in healthy subjects</p>
<p><i>Донцов А. В., Васильева Л. В.</i> Гендерные особенности метаболического синдрома в пожилом возрасте: обзор литературы</p>	105	<p><i>Dontsov A. V., Vasilyeva L. V.</i> Gender-specific characteristics of metabolic syndrome in the elderly</p>
<p><i>Вайсерман А. М., Кошель Н. М., Забуга О. Г., Коляда А. К., Рощина Н. В., Пасюкова Е. Г.</i> Определение геропротекторного потенциала бутирата натрия у <i>Drosophila melanogaster</i>: отсроченные эффекты</p>	111	<p><i>Vaiserman A. M., Koshel N. M., Zabuga O. G., Kolyada A. K., Roshina N. V., Pasyukova E. G.</i> Determination of geroprotective potential of sodium butyrate in <i>Drosophila melanogaster</i>: long-term effects</p>
<p><i>Князькин И. В., Кормилец Д. Ю., Зезюлин П. Н., Марьянович А. Т.</i> Старение мозговой системы вознаграждения</p>	117	<p><i>Knyazkin I. V., Kormiletz D. Yu., Zezulin P. N., Maryanovich A. T.</i> Aging of the brain reward system</p>
<p><i>Стефанова Н. А., Жданкина А. А., Фурсова А. Ж., Колосова Н. Г.</i> Перспективы использования мелатонина для профилактики возрастной макулярной дегенерации: экспериментальное исследование</p>	122	<p><i>Stefanova N. A., Zhdankina A. A., Fursova A. Zh., Kolosova N. G.</i> Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study</p>
<p><i>Медведев Н. В., Горшунова Н. К.</i> Патогенетическое значение интерстициального фиброза в развитии миокардиальной дисфункции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией</p>	130	<p><i>Medvedev N. V., Gorshunova N. K.</i> Pathogenetic significance of interstitial fibrosis in development myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients with arterial hypertension</p>
<p><i>Голдобин В. В., Клочева Е. Г., Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Ласковец А. Б.</i> Гендерные особенности клинических проявлений и тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт</p>	137	<p><i>Goldobin V. V., Klocheva E. G., Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Laskovets A. B.</i> Gender differences in clinical and hemoreologic disorders in elderly patients with non-cardioembolic ischemic stroke</p>
<p><i>Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Моськин М. Г., Корок Е. В., Щеглова А. В., Райх О. И., Иванов С. В., Барбараш О. Л.</i> Факторы, влияющие на улучшение качества жизни больных разного возраста через год после коронарного шунтирования</p>	143	<p><i>Sumin A. N., Gayfulin R. A., Moskin M. G., Korok E. V., Scheglova A. V., Rayh O. I., Ivanov S. V., Barbarash O. L.</i> Factors influencing life quality improvement in patients of different age one year after coronary artery bypass surgery</p>
<p><i>Богомолов А. Н., Козлов К. Л., Курочкина О. Н., Олексюк И. Б.</i> Стентирование коронарных артерий у пожилых больных с острым инфарктом миокарда (обзор)</p>	151	<p><i>Bogomolov A. N., Kozlov K. L., Kurochkina O. N., Oleksyuk I. B.</i> Coronary stenting in elderly patients with acute myocardial infarction (review)</p>
<p><i>Куницкая Н. А., Козина Л. С., Уткин А. К., Уткина А. А.</i> Особенности хронического воспаления у пациентов пожилого возраста с подагрой и метаболическим синдромом</p>	161	<p><i>Kunitskaya N. A., Kozina L. S., Utkin A. K., Utkina A. A.</i> The peculiarities of chronic inflammation in elderly patients with goat and metabolic syndrome</p>

<i>Кудрина П. И., Арьев А. Л.</i> Нейровизуализационное исследование больных пожилого и старческого возраста с цереброваскулярной патологией	166	<i>Kudrina P. I., Ariev A. L.</i> Neuroimaging research in patients of elderly and senile age with cerebrovascular pathology
<i>Буриков М. А., Шульгин О. В.</i> Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов	172	<i>Burikov M. A., Shulgin O. V.</i> Treatment's feautres of gastro-esophageal reflux disease in elderly patients
<i>Барановский А. Ю., Протопопова О. Б.</i> Энтеральная дисфункция как фактор формирования белково-энергетической недостаточности у пожилых людей после операций на желудке	176	<i>Baranovsky A. Yu., Protopopova O. B.</i> Enteral dysfunction as a factor of protein-energy insufficiency development in elderly persons following gastric surgery
<i>Солонина А. В., Ростова Н. Б., Черешнева Н. Д., Яковлев И. Б.</i> Организация лекарственной помощи пожилым людям	183	<i>Soloninina A. V., Rostova N. B., Chereshneva N. D., Yakovlev I. B.</i> Organization of drug assistance for the elderly
<i>Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф., Введенская И. И.</i> Проблемы организации паллиативной помощи инкурабельным онкологическим больным пожилого возраста	190	<i>Vvedenskaya E. S., Kobzeva L. F., Vvedenskaya I. I.</i> Palliative care for the elderly with advanced cancer organizational problems
<i>Таннебергер С., Кёлер У.</i> Животные-компаньоны при паллиативной помощи: скрытый вариант качества?	195	<i>Tanneberger S., Köhler U.</i> Companion animals in palliative care: a hidden quality option?

Уважаемые авторы!

Редакция журнала извещает, что по соглашению с Компанией «Pleiades Publishing, Ltd.» (МАИК «НАУКА/INTERPERIODICA») статьи из журнала «Успехи геронтологии» (ISSN 1561-9125) переводятся на английский язык и публикуются в журнале «Advances in Gerontology» (ISSN 2079-0570), который распространяется по международной подписке издательством Springer (США). В соответствии с действующим законодательством, при направлении статьи в журнал к ней в обязательном порядке должен прилагаться подписанный всеми авторами статьи **договор о передаче авторского права** (можно присылать сначала сканированный договор, а затем печатный оригинал по почте). Образец договора можно найти на сайте Геронтологического общества www.gersociety.ru. **Статьи, направленные без подписанного договора, не будут рассматриваться редколлегией журнала.**

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 диске 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 $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректурa авторам не высылается, 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 математических 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. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

Статьи направлять главному редактору по адресу: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	САД	—	систолическое артериальное давление
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	СОД	—	супероксиддисмутаза
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
АФК	—	активные формы кислорода	С-РБ	—	С-реактивный белок
БАД	—	биологически активная добавка	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	ФВ	—	фракция выброса
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ФК	—	функциональный класс (по классификации НИНА)
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких	ЦНС	—	центральная нервная система
ИМТ	—	индекс массы тела	ЧСС	—	частота сердечных сокращений
КТ	—	компьютерная томография	ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЛЖ	—	левый желудочек	эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности			
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности			
МДА	—	малоновый диальдегид			
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)	мес	—	месяц
МНО	—	международное нормализованное отношение	мин	—	минута
МРТ	—	магнитно-резонансная томография	млн	—	миллион
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения	млрд	—	миллиард
			мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
			нед	—	неделя
			с	—	секунда
			с.	—	страница

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA</i> , <i>IgD</i> , <i>IgE</i> , <i>IgG</i> , <i>IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
<i>НИА</i>	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
<i>pH</i>	—	водородный показатель
<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:		
аланин	—	<i>Ala</i>
аргинин	—	<i>Arg</i>
аспаргин	—	<i>Asn</i>
аспарагиновая кислота	—	<i>Asp</i>
валин	—	<i>Val</i>
гистидин	—	<i>His</i>
глицин	—	<i>Gly</i>
глутамин	—	<i>Gln</i>
глутаминовая кислота	—	<i>Glu</i>
изолейцин	—	<i>Ile</i>
лейцин	—	<i>Leu</i>
лизин	—	<i>Lys</i>
метионин	—	<i>Met</i>
пролин	—	<i>Pro</i>
серин	—	<i>Ser</i>
тирозин	—	<i>Tyr</i>
треонин	—	<i>Thr</i>
триптофан	—	<i>Trp</i>
фенилаланин	—	<i>Phe</i>
цистеин	—	<i>Cys</i>

В. Х. Хавинсон, Г. А. Рыжак, О. Н. Михайлова

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ (к 20-летию со дня основания)

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

Представлены результаты 20-летней деятельности Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, организованного для реализации фундаментальных и прикладных задач в области биорегуляции и геронтологии и внедрения в медицинскую практику новых способов профилактики преждевременного старения и возрастной патологии с помощью лекарственных средств на основе пептидных биорегуляторов. Основными достижениями Института являются научные разработки в области пептидной регуляции старения, развитие нового направления в медицине — биорегулирующей терапии, создание отечественной научной школы по биогеронтологии. В результате исследований коллектива Института была установлена ключевая роль пептидов центральных органов иммунной и нейроэндокринной систем — тимуса и эпифиза мозга в регуляции процессов старения, разработан способ комплексного применения пептидных биорегуляторов для повышения резистентности организма к воздействию разных экстремальных факторов и для увеличения ресурса жизнедеятельности организма. В настоящее время разработки Института (шесть лекарственных препаратов и более 60 пептидных биорегуляторов) широко применяют для профилактики и лечения многих заболеваний. Девять новых пептидных препаратов, обладающих геропротекторными свойствами, представлены в Минздрав РФ для регистрации в качестве лекарственных средств.

Ключевые слова: биорегуляция, геронтология, геропротекторы, пептиды, старение, лекарственные препараты, ресурс жизнедеятельности организма

7 декабря 2012 г. исполняется 20 лет Санкт-Петербургскому институту биорегуляции и геронтологии, который в 1992 г. создали проф. В. Х. Хавинсон и проф. В. Г. Морозов, а сейчас возглавляет В. Х. Хавинсон — член-корреспондент РАМН, иностранный член (академик) АМН Украины, профессор, доктор медицинских наук, вице-президент Геронтологического общества РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РФ, лауреат премий Совета Министров СССР и АН СССР, пре-

зидент Европейского отделения Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, главный специалист по геронтологии и гериатрии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

В основу деятельности Института легли экспериментальные и клинические исследования нового класса лекарственных препаратов — пептидных биорегуляторов, разработанных ещё в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в научно-исследовательской лаборатории биорегуляторов, созданной по специальному распоряжению ГКНТ СССР [12, 27, 39]. В настоящее время в структуру Института входят отделы биогеронтологии, клеточной биологии и патологии, клинической геронтологии и гериатрии, в составе которых 11 лабораторий.

Основные задачи Института:

- проведение фундаментальных научных исследований, совершенствование методов диагностики и прогнозирования заболеваний, развитие научно-производственных программ в области биорегуляции и геронтологии;
- разработка, клиническое изучение, производство и внедрение в лечебную, геронтологическую практику фармакологических средств, современных диагностических и лечебных технологий для профилактики и лечения возрастной патологии;
- изучение генотипа человека для совершенствования методов диагностики, прогнозирования и лечения возрастной патологии;
- изучение маркеров прижизненной диагностики нейродегенеративных заболеваний;
- изучение демографических аспектов старения населения;
- распространение и пропаганда научных знаний в области биорегуляции и геронтологии (организация научных конференций, издательская деятельность и т. д.).

Научные разработки Института позволили создать и внедрить в медицинскую практику новые лекарственные пептидные препараты. В результате этой работы шесть лекарственных препаратов (тималин, тимоген — иммуномодуляторы и стимуляторы процессов регенерации, кортексин — восстановление функций мозга, ретиналамин — восстановление функций сетчатки глаза, сампрост — восстановление функций предстательной железы, эпиталамин — регулятор эндокринной системы и секреции мелатонина) были разрешены Минздравом СССР и РФ для медицинского применения (препараты получили более 15 млн человек). 30 новых биорегуляторов находятся на разных стадиях экспериментального изучения, в том числе девять препаратов представлены (в 2009–2011 гг.) в Министерство здравоохранения РФ для регистрации. Все препараты созданы на базе пептидов и являются инновационными продуктами, на которые получено 194 патента, в том числе 91 зарубежный (США, Европа, Евразия, Япония, Австралия и др.).

В течение ряда лет в научных и лечебных учреждениях страны и за рубежом изучали эффективность и разрабатывали оптимальные схемы применения этих препаратов при разных заболеваниях и патологических состояниях, в том числе при преждевременном старении [24, 28]. Внедрение пептидных биорегуляторов в медицинскую практику способствовало становлению биорегулирующей терапии — комплексному применению биорегулирующих препаратов для предупреждения и лечения заболеваний человека, так как они оказывают регулирующее действие на клеточном уровне и применяются для повышения сопротивляемости организма при воздействии неблагоприятных экологических, климатических, профессиональных и других факторов, а также в реабилитационном периоде после перенесенных заболеваний, при неполноценном питании, при повышенных физических нагрузках, для поддержания функций основных систем организма у лиц пожилого и старческого возраста для снижения риска возникновения заболеваний [9, 13, 14, 19]. Следует подчеркнуть, что значительная часть из этих препаратов не имеет аналогов в мировой медицинской практике. В. Х. Хавинсон, В. Г. Морозов и В. Н. Анисимов получили диплом № 47 (1993 г.) за открытие «Свойство пептидов эпифиза проявлять биологическую активность в отношении эндокринной и иммунной систем организма человека и животных», что подтверждает

значимость результатов многолетних исследований в данной области.

Экспериментальные и клинические исследования в геронтологии показали, что иммунная защита организма является первой системной функцией, которая нарушается при старении. Пептидные экстракты тимуса и пептиды, выделенные из этих органов, были первыми препаратами, предложенными для коррекции иммунодефицитного состояния [8, 20]. Важность этого открытия для геронтологии состоит в доказательстве свойств пептидов эпифиза увеличивать продолжительность жизни и предупреждать развитие опухолей, а также в практической значимости лекарственных препаратов из эпифиза для клинической практики [30, 33, 36, 40]. Анализ результатов применения пептидных препаратов, разработанных в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в 1971–1991 гг., в комплексном лечении пострадавших после землетрясения в Спитаке (1988 г.), после аварий на атомных подводных лодках, в том числе у экипажа АПЛ «Комсомолец» (1989 г.), после аварии на Чернобыльской АЭС, а также в условиях военных действий в Афганистане, продемонстрировал их нормализующее влияние на функциональное состояние различных органов и систем организма [1, 10].

Особенно важным является то, что разработанный проект «Пептидные биорегуляторы» является крупнейшим в отечественной медицинской науке и фармацевтике. Многолетние экспериментальные исследования в отечественных и зарубежных научных учреждениях показали, что основным механизмом действия этих препаратов является уникальная способность пептидов точно регулировать активность генов и, следовательно, синтез белков [22, 29, 37]. Это крайне важно, так как в основе большинства заболеваний, патологических состояний, спортивных супернагрузок и старения лежит снижение синтеза и нарушение качества белков. Применение пептидных препаратов при разных патологических состояниях на большом количестве животных и в клинике у больных позволило восстановить основные функции организма, а также достоверно увеличить среднюю продолжительность жизни у животных на 25–30 % и снизить смертность у людей (период наблюдения 15 лет) [16, 17, 26].

По результатам исследований опубликовано более 40 монографий, включая две зарубежные, и более 1000 научных работ в отечественных и зарубежных журналах, а также защищено более

200 докторских и кандидатских диссертаций. Это стало возможным в результате создания большой научной школы по пептидной регуляции старения. Исследования биорегуляторов проводили в 45 научных и медицинских учреждениях СССР и РФ.

Необходимо также отметить высокую эффективность этих биорегуляторов при применении у спортсменов высшей квалификации (в том числе, в художественной гимнастике). Эти исследования проводили в соответствии с государственными контрактами (грантами) под руководством президента Всероссийской федерации художественной гимнастики РФ И. А. Винер-Усмановой. Кроме того, сотрудники Института неоднократно получали российские и зарубежные гранты, что дало возможность проводить исследования, которые были намечены в рамках договоров о научном сотрудничестве, а также осуществлять стажировки сотрудников Института в ведущих научных центрах Европы.

Важно подчеркнуть, что исследования эффективности биорегуляторов — геропротекторов проводились и продолжают совместно с зарубежными учёными из многих стран (США, Германия, Италия, Испания, Швейцария, Нидерланды, Вьетнам, Бельгия, Швеция, Украина, Казахстан, Грузия и др.) в соответствии заключёнными договорами [11]. Кроме того, Институт участвовал в выполнении научного проекта с немецкими научными и лечебными учреждениями по изучению действия олигопептидов в рамках межминистерского соглашения между Министерством промышленности, науки и технологий РФ и Министерством образования, науки и исследований Германии.

Основное направление научного сотрудничества Института — исследования в области замедления процессов старения, оптимизации качества жизни и работоспособности, ранней диагностики и профилактики ускоренного старения, возрастных заболеваний и патологических состояний, а также коррекции и лечения этих заболеваний и состояний с применением препаратов, разработанных в Институте [3, 5, 6, 25].

С использованием ДНК-микрочиповой технологии выполнено исследование влияния пептидов *Lys—Glu, Glu—Trp, Ala—Glu—Asp—Gly, Ala—Glu—Asp—Pro* на экспрессию 15 247 генов сердца и головного мозга мышей (С. В. Анисимов) [21]. В экспериментах использовали клоны, входящие в библиотеку кДНК Национального института старения США. В этих экспериментах были получены уникальные данные по изменению экспрессии

разных генов под влиянием пептидов. Важным выводом явилось то, что каждый пептид специфически регулирует активность конкретных генов. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности.

Совместно с Итальянским национальным научным центром старения в Анконе (руководитель проф. К. Франчески) и отделом канцерогенеза и старения НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (руководитель чл.-кор. РАН В. Н. Анисимов) проведено экспериментальное изучение действия разных веществ на процесс старения у трансгенных мышей с геном рака молочной железы человека.

В Институте цитологических исследований (Валенсия, Испания) ведётся работа по изучению механизмов биологического действия пептидов на клеточном и молекулярном уровне и разработке эффективных маркеров прижизненной диагностики нейродегенеративных заболеваний. Полученные данные показали высокую геропротекторную эффективность препаратов.

В Тбилиском государственном университете на кафедре генетики (руководитель проф. Т. А. Лежава) проведено исследование, в котором установлено, что короткие пептиды способны активизировать процессы синтеза белка в лимфоцитах людей старческого возраста путем реактивации генов. На уровне клеточных структур было обнаружено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста и способствуют «высвобождению» генов, репрессированных в результате гетерохроматинизации эухроматиновых районов хромосом, которая происходит при старении.

Кроме того, нами была предложена молекулярная модель взаимодействия регуляторных пептидов и двойной спирали ДНК на промоторном участке гена [22, 23]. Геометрическая и химическая комплементарность аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК были положены в основу молекулярной модели. Эксперименты *in vitro* показывают, что короткий пептид определённой структуры и аминокислотной последовательности может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Биохимический аспект этого факта состоит в сходстве структуры и аминокислотной последовательности регуляторного пептида и специфического участка пептидной цепи макромолекулярного фактора транскрипции.

Совместно с НИИ медицинской приматологии РАМН (директор академик РАМН Б. А. Лапин) проведена работа по применению пептидов эпифиза у старых обезьян [4, 34].

Результаты многолетних совместных исследований с Институтом геронтологии НАМН Украины отражены в трех монографиях (О. В. Коркушко, В. Х. Хавинсон, Г. М. Бутенко, В. Б. Шатило, Б. А. Лапин), которые удостоены премий Президиума НАМН (2002 г.) и НАН (2010 г.) Украины [7, 8, 39]. В отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии с 1992 по 2007 г. проводилось лонгитудинальное клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности применения пептидных препаратов эпифиза и тимуса у людей пожилого возраста с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы. В процессе длительного применения препаратов уменьшилась разница между функциональным и календарным возрастом больных, что свидетельствует о замедлении ускоренного старения сердечно-сосудистой системы. В контрольной группе темп старения не изменился. Наиболее важными являются отдаленные результаты применения пептидных препаратов. В группе больных, которые получали препараты, смертность была на 48 % меньше по сравнению с контрольной группой. Применение геропротекторного пептидного комплекса у сотрудников ОАО «Газпром» (более 11 000 человек) способствовало снижению заболеваемости более чем в 2 раза по сравнению с аналогичным контингентом, не получавшим биорегуляторы, и сопровождалось повышением работоспособности работников отрасли. Это свидетельствует о геропротекторном эффекте пептидов при ускоренном старении сердечно-сосудистой системы. Также отмечено повышение качества жизни больных пожилого возраста (нормализация функций мозга, иммунной системы, уровня мелатонина и т. д.).

Совместно с НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН (директор академик РАМН Г. А. Софронов) и Российско-Вьетнамским тропическим научно-исследовательским и технологическим центром (руководитель генерал Ч. К. Кхань) проведена научно-исследовательская работа по оценке эффективности применения пептидных биорегуляторов в программах реабилитации людей с отдаленными последствиями воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов, которая показала перспективность дальнейших исследований в этой области.

Развивается сотрудничество с Медицинским центром Управления делами президента Республики Казахстан (начальник центра проф. В. В. Бенберин). Проводится изучение эффективности применения пептидных биорегуляторов в эксперименте и клинике; осуществляется разработка методических рекомендаций по применению пептидных биорегуляторов для профилактики возрастной патологии и преждевременного старения населения Республики Казахстан.

Важнейшим экспериментальным фактом явилось обнаружение способности пептидов индуцировать дифференциацию полипотентных клеток. Так, добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гаструлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия [15]. Этот выдающийся результат в значительной степени объясняет положительный клинический эффект после применения препарата сетчатки у людей при её дегенеративных заболеваниях и у животных с генетически детерминированным пигментным ретинитом. Добавление других коротких пептидов к полипотентным клеткам эктодермы в этой же экспериментальной модели приводило к возникновению различных тканей. Эти эксперименты показали, что пептиды способны индуцировать дифференциацию клеток в зависимости от структуры добавляемого вещества [38]. Анализ результатов этих исследований дает основание сделать принципиальный вывод о возможности целенаправленной индукции дифференциации полипотентных клеток и использования биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма, что составляет морфологическую основу увеличения продолжительности жизни до видового предела. Полученные данные позволили впервые в мировой практике разработать высокоэффективный способ лечения разных заболеваний сетчатки с использованием биорегуляторов, что позволяет, в большинстве случаев, остановить процесс потери зрения или значительно улучшить функцию сетчатки.

В настоящее время продолжается исследование пептидных препаратов, выделенных из хрящей, семенников, печени, сосудов, мочевого пузыря, щитовидной железы, а также синтезированных пептидов, регулирующих функцию мозга, сетчатки, иммунной системы, пролиферацию и дифференциацию полипотентных клеток. Эти короткие пептиды обладают, как правило, значительной тканеспецифической активностью и, безусловно, перспективны для создания на их основе новых

лекарственных препаратов для биорегулирующей терапии.

Медицинский центр Института обеспечивает комплексную оценку состояния здоровья, лечение и реабилитацию людей пожилого возраста и пациентов с симптомами ускоренного старения. Разработана программа определения риска развития возрастной патологии на основе молекулярно-генетического исследования и способа профилактики заболеваний с использованием комплексов пептидных биорегуляторов. Такой подход позволяет прогнозировать течение патологического процесса и своевременно осуществлять профилактические и лечебные меры.

Лечебный процесс предусматривает проведение циклов биорегулирующей терапии в комплексе с традиционными методами. В процессе лечения проводится мониторинг состояния здоровья пациента с подбором индивидуальных схем терапии в зависимости от динамики патологического процесса. Это позволяет в подавляющем большинстве случаев не только стабилизировать, но и существенно улучшить состояние здоровья пациентов.

Подготовлена и утверждена программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России», которая основана на комплексном применении геропротекторов [2, 32].

Институт выступил инициатором и провел всю организационную работу по введению в Номенклатуру специальностей научных работников ВАК новой специальности 14.00.30 «геронтология и гериатрия» (Приложение к приказу № 47 Минпромнауки России от 31 января 2001 г.).

В июне 2001 г. Приказом ВАК Минобразования РФ (№ 1624-в от 29.06.2001 г.) при Институте был открыт диссертационный совет (д 601.001.01) по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «геронтология и гериатрия» (медицинские и биологические науки). В настоящее время в Совете защищено более 200 диссертаций. Девяти сотрудникам Института присвоено учёное звание профессор по специальности «геронтология и гериатрия» (Т. В. Кветная, Л. С. Козина, К. Л. Козлов, С. С. Коновалов, А. В. Лысенко, В. В. Малинин, Г. А. Рыжак, С. В. Трофимова, Н. И. Чалисова); двое удостоены звания заслуженный деятель науки РФ (В. Х. Хавинсон, Г. А. Рыжак). Шесть ведущих ученых Европы награждены дипломами почётного

доктора Института — Д. Альтман (Германия); Л. Г. Ларссон и М. Б. Тендлер (Швеция); С. Раттан (Дания); Ж.-П. Тиммерманс (Бельгия); Дж. Троиизи (Мальта).

Институт получил аккредитацию и лицензию Минобрнауки РФ на право ведения образовательной деятельности в сфере послевузовского (аспирантура), дополнительного (профессиональная переподготовка, повышение квалификации руководящих работников и специалистов по профилю института) профессионального образования по специальности «геронтология и гериатрия».

В течение многих лет Институт эффективно сотрудничает с Санкт-Петербургским городским гериатрическим медико-социальным центром, который сейчас возглавляет докт. мед. наук В. Ю. Серпов; совместными усилиями разработан проект закона Санкт-Петербурга «Об основах гериатрической помощи жителям Санкт-Петербурга».

Многолетнее сотрудничество связывает Институт с кафедрой геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова МЗ РФ (зав. кафедрой В. Х. Хавинсон).

При активном участии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии в 1994 г. организовано Геронтологическое общество РАН, президент которого — чл.-кор. РАН В. Н. Анисимов, вице-президент — чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсон. За 18 лет в России организовано 46 региональных отделений Общества, которые объединяют более 2 500 геронтологов и гериатров. К главным результатам деятельности Общества, одним из ключевых центров которого является Институт, можно отнести организацию или участие в организации более 80 научных конференций и симпозиумов по геронтологии и гериатрии (1994–2012 гг.).

Осуществляется неправительственное сотрудничество с ООН и Международной ассоциацией геронтологии и гериатрии (МАГГ) [32]. Институт включён в список научно-исследовательских центров, сотрудничающих в рамках «Программы ООН по дальнейшим исследованиям проблемы старения в XXI веке». В 2008 г. в Санкт-Петербурге в рамках соглашения между Департаментом по экономическим и социальным вопросам Секретариата ООН и Институтом состоялся первый Семинар по формулированию и осуществлению государственной политики в области старения, организованный Институтом и при поддержке Фонда народонасе-

ления ООН (ЮНФПА). Основной целью данного мероприятия было оказание методической помощи странам Восточной Европы и Средней Азии в осуществлении на национальном уровне Мадридского международного плана действий по вопросам старения.

В апреле 2009 г. по решению Совета МАГГ в Санкт-Петербурге на базе Института был создан Сотрудничающий центр МАГГ (IAGG Collaborating Centre), в задачи которого входит организация образовательных научных программ и тренингов, поддержка и сотрудничество с аналогичными центрами в других регионах, развитие международной и образовательной деятельности, подготовка и публикация специализированных информационных материалов. В ноябре 2011 г. решением Всемирного совета МАГГ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии был включён в Глобальную сеть исследований МАГГ в области старения (Global Aging Research Network, GARN), идентификационный номер 2011-190. Целью существования данной сети является развитие возможностей проведения международных исследований в области старения и вовлечение в научное сотрудничество ведущих центров МАГГ в области геронтологии и гериатрии. Следует отметить, что благодаря сотрудничеству Института с геронтологами стран СНГ были созданы геронтологические общества в Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской республике, которые уже подали свои заявки на вступление в члены МАГГ.

В рамках сотрудничества с Международным институтом старения ООН (Мальта) Институт участвует в организации и проведении международных школ по геронтологии и гериатрии, которые проходят в Санкт-Петербурге один раз в два года. Школы организованы Сателлитным центром Международного института старения ООН (Мальта), членами которого являются Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербургский городской гериатрический медико-социальный центр при участии Геронтологического общества РАН.

Одним из наиболее значимых мероприятий был II Европейский конгресс по биогеронтологии, который состоялся в Санкт-Петербурге 25–28 августа 2000 г. с участием 350 учёных из 33 стран мира. Конгресс проходил при поддержке Фонда федеральных и региональных программ при Правительстве Санкт-Петербурга. Проведение

Конгресса была включено в план основных мероприятий Санкт-Петербурга на 2000 г.

Ключевым событием в рамках сотрудничества с неправительственными организациями стал организованный в Санкт-Петербурге VI Европейский конгресс Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, который состоялся в июле 2007 г. (президент конгресса чл.-кор. РАН В. Н. Анисимов, вице-президент — чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсон). Геронтологический конгресс такого уровня проводился в России впервые. Он был организован Европейским региональным отделением МАГГ совместно с Геронтологическим обществом РАН. Конгресс проводился в рамках Программы исследований ООН по вопросам старения в XXI веке, и в его работе приняли участие более 1 500 учёных из 70 стран мира, включая страны Южной и Северной Америки, Азии, Ближнего Востока, Австралию и Новую Зеландию. Конгресс отразил растущий интерес учёных и специалистов к медицинским и социальным проблемам людей пожилого возраста, биологии старения, разработке новых подходов и методов профилактики преждевременного старения. На заседании Совета Европейского регионального отделения МАГГ (ЕРО-МАГГ) состоялись выборы нового состава Исполнительного комитета ЕРО-МАГГ. Председателем биологической секции был избран проф. В. Х. Хавинсон (Россия). Во время торжественной церемонии открытия Конгресса были вручены почётные грамоты и премии долгожителям России академику РАМН Ф. Г. Углову (102 года) и старейшей жительнице Республики Саха (Якутия) В. К. Семенниковой (117 лет). Были также вручены дипломы почётных членов Геронтологического общества РАН академику РАМН Б. А. Лапину (Россия) и проф. К. Франчески (Италия), а также дипломы и премии победителям конкурса молодых учёных России по геронтологии и гериатрии за 2006 г.

На VII Европейском конгрессе МАГГ в Болонье (Италия, 2011 г.) член-кор. РАМН В. Х. Хавинсон был избран президентом Европейского отделения МАГГ. К открытию Конгресса Исполнительным комитетом МАГГ-ЕР по инициативе президента биологической секции проф. В. Х. Хавинсона была учреждена награда МАГГ «За выдающиеся достижения в геронтологии и гериатрии» для общественного признания заслуг и достижений геронтологов Европы, а также повышения престижа и значимости геронтологической науки. Эта награда вручалась впервые

в истории МАГГ ведущим Европейским учёным по трём номинациям: биология, клиническая геронтология, социальные и поведенческие науки. Медали и почётные дипломы были вручены: по биологии — президенту Геронтологического общества РАН чл.-кор. РАН В. Н. Анисимову, по клинической геронтологии — почётному президенту Европейского отделения МАГГ проф. М. Пассери (Италия), по социальной геронтологии — профессору по социальной политике и социальной геронтологии университета г. Шеффилда А. Уокеру (Великобритания). По приглашению научного оргкомитета Конгресса состоялся симпозиум «Механизмы регуляции старения» под председательством проф. В. Х. Хавинсона и проф. С. Раттана (Дания), основной темой которого стали вопросы профилактики преждевременного старения и увеличения продолжительности периода активной жизни человека. Доклад проф. В. Х. Хавинсона «Пептидная регуляция продолжительности жизни» был посвящён изучению механизмов действия пептидов на организм человека, результатам применения пептидных препаратов для восстановления функций организма и продления активного долголетия, а также развитию концепции пептидной регуляции продолжительности жизни и разработке эффективных геропротекторных средств. В работе симпозиума также приняли участие проф. И. Афанасьев (Португалия), проф. Т. Лежава (Тбилисский государственный университет, Грузия) и академик НАМН Украины О. В. Коркушко (Институт геронтологии АМН Украины) с докладом, посвящённым результатам 15-летних исследований применения пептидов пинеальной железы, что свидетельствует о плодотворном сотрудничестве Института с научными учреждениями дальнего и ближнего зарубежья. Необходимо отметить междисциплинарный симпозиум МАГГ-ЕР «Медицина антистарения: от мифов к практике», в котором приняли участие члены Исполкома МАГГ-ЕР из Великобритании, России, Италии, Бельгии, Германии, Франции, специализирующиеся в области биogerонтологии, клинической и социальной геронтологии. В докладе проф. В. Х. Хавинсона «Эпигенетический контроль старения и развития злокачественных заболеваний посредством сайт-специфической модуляции экспрессии генов короткими пептидами» были представлены важнейшие данные о взаимодействии коротких пептидов со специфическими последовательностями ДНК и проявлении своей биологической активности в зависимости от харак-

тера метилирования ДНК. Специфические (комплементарные) пептид-ДНК взаимодействия могут эпигенетически контролировать генетические функции клеток, способствуя восстановлению гомеостаза и увеличению продолжительности жизни [18, 31, 35].

К открытию конгресса в Болонье было приурочено завершение первого этапа проекта «Биogerонтология», начатого в 2008 г. по инициативе председателя секции по биogerонтологии МАГГ-ЕР проф. В. Х. Хавинсона и секретаря секции главного редактора журнала «Biogerontology» проф. С. Раттана. Специальный выпуск журнала «Biogerontology» (Vol. 12, № 1, February 2011) был посвящён становлению и развитию фундаментальной геронтологии в Европе и содержал статьи, представленные национальными геронтологическими обществами Европы. В настоящее время ведётся работа по созданию энциклопедического издания о развитии геронтологии и гериатрии в странах Европы. Издание планируется выпустить к следующему, VIII Европейскому конгрессу МАГГ, который состоится в Дублине (Ирландия) в 2015 г. В настоящее время, когда вопросы демографии, снижения смертности и сохранения здоровья рассматриваются наряду с общемировыми политическими проблемами, такое энциклопедическое издание будет способствовать обмену опытом на международном уровне и укреплению национального потенциала, поможет правительствам европейских стран отвечать на вызовы стареющего общества, опираясь на опыт национальных геронтологических обществ, и использовать ресурсы стареющего населения, связанные с активным участием людей старших возрастных групп в экономической и социальной жизни общества.

Сотрудники Института, начиная с 1995 г., выступали с докладами на всех основных международных конгрессах и конференциях по геронтологии в США, Европе, Австралии, Канаде, что позволило привлечь большое внимание мировой научной общественности к работам Института. Для ознакомления с достижениями Института его посетили экс-президент Международной ассоциации геронтологии советник ООН по проблемам старения проф. Г. Эндрюс (Австралия), экс-президент Международной ассоциации геронтологии и гериатрии проф. Г. Гатман (Канада), экс-президент ЕРО МАГГ проф. М. Пассери, члены исполнительного комитета ЕРО МАГГ: руководитель программы ООН по старению А. Сидоренко, будущий президент МАГГ (2013–2017 гг.) проф. Хунг Бонг

ЧА и генеральный секретарь МАГГ проф. Сунг Дже Чой (КНДР), а также ведущие учёные из США, Италии, Германии, Великобритании и др.

В июне 2012 г. сотрудники Института принимали участие в форуме стран БРИКС, который впервые был организован в рамках Глобальной конференции Международной федерации по старению, собравшей ведущих учёных и политиков мира для обсуждения остро стоящих на повестке дня вопросов, связанных с увеличением доли людей пожилого возраста в общей структуре населения мира. Лидеры стран БРИКС встречаются ежегодно для обсуждения проблем по экономическим и социальным вопросам. В настоящее время общая территория пяти стран БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай и Южная Африка) составляет 30 % всей территории суши. Общая численность населения этих стран равна 42 %, а ВВП — 18 %. Каждая из стран БРИКС в отдельности и союз стран в целом оказались перед лицом вызовов, связанных с проблемой старения населения, что требует новых подходов к разработке стратегий и программ в этой области. Поэтому обмен информацией в сфере научных исследований и практических достижений может иметь большое значение для дальнейшего развития каждой из стран в отдельности и стран БРИКС в целом. Знаковым событием стало участие сотрудников Института в качестве экспертов в конференции министров ЭЖ ООН по вопросам старения, которая была организована правительством Австрии в сентябре 2012 г. при поддержке Фонда народонаселения ООН и приурочена к 10-летию со дня принятия Мадридского международного плана действий по вопросам старения.

Научные сотрудники Института принимают активное участие в организации, проведении и работе международных конгрессов, форумов и конференций в России, таких как Международный форум «Старшее поколение» (Санкт-Петербург, Россия); Международный конгресс «Человек, спорт, здоровье» (Санкт-Петербург, Россия); Санкт-Петербургский международный форум по фармацевтике и биотехнологиям; Российский симпозиум с международным участием «Белки и пептиды»; Российский конгресс с международным участием «Медицина для спорта» (Москва, Россия); Международный научный форум «Наука и общество» (Санкт-Петербург, Россия); Российский национальный конгресс с международным участием «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, Россия) и др.

При поддержке Института осуществляется издание журнала «Успехи геронтологии» и Вестника Геронтологического общества РАН. С 1996 г. вышло 164 номера Вестника, который рассылается в 55 регионов России. Он отражает все основные научные, организационные и общественные события в геронтологии и гериатрии в России и за рубежом. Первый рецензируемый российский геронтологический журнал «Успехи геронтологии» издаётся с 1997 г. (в редакционный совет входят ведущие геронтологи мира и учёные из РАН, РАМН и других ведомств) и публикует работы авторов из многих стран. Этот журнал входит в список изданий ВАК, рекомендованных для публикации материалов докторских диссертаций, а в 2009 г. журнал занял в России 2-е место по уровню цитирования среди всех научных медицинских журналов. С 2011 г. издательство Pleades Publishing (МАИК «Наука/Interperiodica») публикует журнал на английском языке; это издание распространяет Springer Verlag.

Таким образом, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии за 20 лет своего существования совместно с Геронтологическим обществом РАН создал новое научное направление в медицине и занял лидирующее положение в России в области геронтологии. Дальнейшее развитие Института направлено на продолжение исследований, связанных с решением проблемы замедления процессов старения и увеличения ресурса жизнедеятельности человека.

Литература

1. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: двадцатилетний опыт исследования // Успехи соврем. биологии. 1993. Т. 113. Вып. 6. С. 752–762.
2. Анисимов В. Н., Баранов В. С., Хавинсон В. Х. и др. Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения»: Метод. рекомендации. СПб.: Коста, 2008.
3. Башкирева А. С., Коновалов С. С. Профилактика ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004.
4. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.
5. Захарченко М. П., Хавинсон В. Х. Радиация, экология, здоровье. СПб.: Крисмас+, 2011.
6. Козлов К. Л. Интервенционная кардиология. Нейроиммуноэндокринные механизмы реваскуляризации миокарда. СПб.: Наука, 2012.
7. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.
8. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.
9. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины. СПб.: Наука, 1998.

10. Лысенко А. В., Арутюнян А. В., Козина Л. С. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. СПб.: Изд-во ВМА, 2005.
11. Михайлова О. Н., Анисимов В. Н., Сидоренко А. В. Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. СПб.: Коста, 2005.
12. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимоиметики. СПб.: Наука, 2000.
13. Рыжак Г. А., Коновалов С. С. Геропротекторы в профилактике возрастной патологии. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004.
14. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Применение кортексина при лечении заболеваний центральной нервной системы. СПб.: ИКФ Фолиант, 2001.
15. Трофимова С. В., Максимов И. Б., Героев В. В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. СПб.: Коста, 2004.
16. Хавинсон В. Х. Нобелевский лауреат И. И. Мечников. Т. 1. Развитие идей И. И. Мечникова в работах по пептидной регуляции старения. СПб.: Гуманистика, 2008.
17. Хавинсон В. Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.
18. Хавинсон В. Х. Молекулярные основы пептидергической регуляции старения. СПб.: Наука, 2011.
19. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
20. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: Фолиант, 2001.
21. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005.
22. Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С. и др. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов // Бюл. экпер. биол. 2012. Т. 154. № 9. С. 391–396.
23. Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х., Ряднова И. Ю. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы) // СПб.: Наука, 2003.
24. Яковлев Г. М., Новиков В. С., Хавинсон В. Х. Резистентность, стресс, регуляция. Л.: Наука, 1990.
25. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Small peptide-associated modulation of aging and longevity // In: Modulating aging and longevity. Suresh I. S. Rattan (ed.). Great Britain: Kluwer Academic Publishers, 2003. P. 279–301.
26. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Pineal peptides as modulators of aging // In: aging interventions and therapies. Suresh I. S. Rattan (ed.). World Scientific, 2005. P. 127–146.
27. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.
28. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Mikhailova O. N. Biogerontology in Russia: from past to future // Biogerontology. 2011. Vol. 12. № 1. P. 47–60.
29. Fedoreyeva L. I., Kireev I. I., Khavinson V. Kh., Vanyushin B. F. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1210–1219.
30. Khavinson V. Kh. Peptides and aging // Neuroendocr. Lett. Vol. 23 (Suppl. 3). Special Iss. 2002.
31. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG., 2005.
32. Khavinson V. Kh., Mikhailova O. N. Health and aging in Russia // In: Global health and global aging / Ed. by M. Robinson et al. San-Francisco: Jossey-Bass A Wiley Imprint, 2007. P. 226–237.
33. Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3/4 P. 233–240.
34. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitagon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocr. Lett. 2001. Vol. 22. № 4. P. 251–254.
35. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Vanyushin B. F. Role of peptides in epigenetic regulation of gene activities in ontogeny // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol. 152. № 4. P. 470–474.
36. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Anisimov V. N. Experimental studies of the pineal gland preparation epithalamin // In: The pineal gland and cancer. C. Bartsch et al., eds. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001. P. 294–306.
37. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // Neuroendocr. Lett. 2005. Vol. 26. № 3. P. 237–241.
38. Khavinson V. Kh., Polyakova V. O., Linkova N. S. et al. Peptides regulate cortical thymocytes differentiation, proliferation, and apoptosis // J. Amino Acids. 2011. Vol. 2011. P. 1–5.
39. Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., Antonyk-Sheglova I. A. Peptide geroprotector from the pineal gland inhibits rapid aging of elderly people: results of 15-year follow-up // Bull. Exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 3. P. 366–369.
40. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // Int. J. Immunopharmacol. 1997. Vol. 19. № 9/10. P. 501–505.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 11–19

V. Kh. Khavinson, G. A. Ryzhak, O. N. Mikhailova

**SAINT PETERSBURG INSTITUTE OF BIOREGULATION AND GERONTOLOGY:
ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS (TOWARDS THE 20th ANNIVERSARY)**

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

The article presents the results of the 20-years' long activity of the Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology founded to fulfill the basic and applied tasks in the sphere of gerontology and to integrate with medical practice new methods for preventing premature aging and age-related pathology by means of pharmaceuticals based on peptide bioregulators. Among the Institute main achievements are the scientific developments in the field of peptide regulation of aging, creation of a new medical domain — bioregulation therapy, and foundation of the Russian school of biogerontology. As a result of investigations, a key role of peptides in the regulation of aging process has been established, and a method of bioregulators complex application has been developed to increase organism resistance to various unfavorable factors and enhancement of human vital resource. At present 6 drugs and over 60 peptide bioregulators are widely used for prevention and treatment of many diseases. 9 new peptide preparations revealing geroprotective properties are submitted to the Russian Health Ministry to be registered as drugs.

Key words: bioregulation, gerontology, geroprotectors, peptides, aging, pharmaceuticals, vitality resource

В. Х. Хавинсон^{1,2}, Б. И. Кузник³, Г. А. Рыжак¹

ПЕПТИДНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ — НОВЫЙ КЛАСС ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Сообщение 2. Результаты клинических исследований

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ³ Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

В обзоре обобщены результаты многолетних исследований авторов по клиническому изучению эффективности лекарственных препаратов — пептидных биорегуляторов (Тималин, Тимоген, Вилон, Эпиталамин, Простатилен, Кортексин, Ретиналамин) для профилактики заболеваний и лечения людей разного возраста. Особое внимание в работе уделено анализу использования пептидных биорегуляторов в качестве геропротекторов.

Ключевые слова: пептидные биорегуляторы, геропротекторы, возрастная патология, старение

В предыдущем сообщении показано, что пептидные биорегуляторы обладают широким спектром действия и проявляют свойства, присущие геропротекторам. Их влияние охватывает все защитные системы организма: врожденный и адаптивный иммунитет, систему гемостаза, калликреинкининовую систему, ПОЛ и антирадикальную защиту. Кроме того, они обладают мощным антистрессорным эффектом [62]. Е. И. Чазов [78] считает, что защитные системы организма являются теми мишенями, на которые должен быть направлен поиск новых эффективных лекарственных средств. Аналогичного мнения придерживался И. П. Ашмарин [3], который указывал, что перспективным направлением в клинической медицине является изучение коротких пептидов.

В настоящем сообщении представлены результаты клинического применения пептидных биорегуляторов, в том числе у людей пожилого и старческого возраста. Обзор включает источники литературы, в которых имеются указания на соблюдение этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.).

ТИМАЛИН

Тималин — препарат полипептидной природы, выделенный из тимуса животных [31, 32, 37]. Препарат восстанавливает нарушенную иммунную реактивность (регулирует количество и соотношение *T*- и *B*-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз), стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Препарат способствует увеличению средней продолжительности жизни [62]. Тималин разрешен МЗ СССР к медицинскому применению приказом № 1108 от 10.11.1982 (Рег. № 82/1108/8).

Впервые в клинической практике Тималин был применен у 150 больных с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями, сопровождающимися значительным угнетением *T*-клеточного иммунитета и процессов регенерации тканей. Введение Тималина полностью восстанавливало количество и функциональную активность *T*-лимфоцитов, способствовало снижению до нормы *B*-лимфоцитов, что коррелировало с улучшением состояния больных и активизацией репаративных процессов [53, 55]. В дальнейшем Тималин был использован более чем у 550 больных с разными острыми и хроническими заболеваниями костей и мягких тканей. Выраженный клинко-иммунный эффект, характеризующийся восстановлением до нормы клеточного и гуморального иммунитета, а также процессов регенерации, отмечен у 79% больных. У большинства из них наблюдали увеличение числа *T*-лимфоцитов, усиление реакции бласттрансформации и торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А и фитогемагглютинином, а также реакции гиперчувствительности за-

медленного типа на туберкулин [55], что указывает на повышение функции *T*-системы иммунитета.

Применение Тималина на протяжении 4–6 дней у больных с рожистым воспалением приводило к улучшению состояния: исчезновение симптомов интоксикации и нормализация температуры наступали на 3–4 дня раньше, чем в контрольной группе, получавшей общепринятое лечение. Независимо от формы заболевания, на 3–4 дня раньше исчезали боли, отек и эритема. На 4–5 дней сокращались сроки нормализации СОЭ и на 5–6 дней — продолжительность пребывания в стационаре. Одновременно у больных нормализовалось содержание *T*- и *B*-лимфоцитов и состояние системы гемостаза. Следует отметить, что при применении Тималина ни в одном случае не наблюдали рецидивов рожистого воспаления, в то время как без его применения число повторных заболеваний у ряда больных достигало 10 и более [41].

Применение Тималина в течение 5–10 сут для лечения взрослых и детей с менингококковой инфекцией способствовало нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, цереброспинальной жидкости, гемограммы и коагулограммы, а также содержания *C*-реактивного белка. Клинически у больных быстро проходила интоксикация, прекращалась рвота, нормализовалась температура, исчезала геморрагическая сыпь и не выявлялись менингеальные синдромы. В группе больных, получавших Тималин, ни в одном случае не наблюдали осложнений и остаточных явлений, в то время как среди 28 больных, не получавших препарат, осложнения выявлены у шести пациентов [22]. Хорошие результаты получены при лечении больных брюшным тифом: после применения Тималина у них в среднем на 8 дней раньше исчезала лихорадка, число рецидивов снижалось в 3,7 раза и уменьшались сроки пребывания в стационаре в среднем на 5 дней [4].

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения Тималина в акушерской практике. Так, у женщин с перенашиванием беременности при приеме Тималина по 10 мг в течение 3–4 дней наступала активация иммунной системы, что приводило к увеличению числа *T*- и *B*-лимфоцитов при одновременном снижении уровня *IgG* и *IgM*. Клинически эффект применения Тималина при перенашивании беременности заключался в следующем: самостоятельно вступили в роды 56 % женщин, общая продолжительность родов была в среднем на 2 ч меньше, чем в контрольной группе. Использование Тималина

привело к значительному снижению частоты асфиксии плода в родах — в 2,4 раза, патологической кровопотери — в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе. У рожениц, получавших Тималин, послеродовых септических заболеваний зарегистрировано не было, гипогалактия встречалась в 1,3 раза реже, чем в контрольной группе [16, 22]. При анемии беременных введение Тималина по 10 мг внутримышечно в течение 5–7 дней приводило к увеличению содержания ретикулоцитов в 2,7 раза (в контрольной группе при общепринятой терапии — в 1,5 раза) [13].

Использование Тималина у детей со средне-тяжелой формой острой пневмонии в возрасте от 1 мес до 3 лет приводило к увеличению числа *T*-лимфоцитов в среднем в 2 раза. Одновременно отмечали снижение концентрации *IgG* и повышение *IgA* [24]. В этой группе детей уменьшалась длительность интоксикации, быстрее восстанавливался аппетит, раньше исчезал кашель и нормализовалась температура. Сроки пребывания в стационаре детей, получавших Тималин, по сравнению с контрольной группой уменьшались на 31,4 %.

Позитивные результаты получены при лечении грудных детей с тяжелыми и крайне тяжелыми формами острой пневмонии: у них наблюдали нормализацию числа *T*- и *B*-лимфоцитов, тогда как уровень *IgG* оставался повышенным в 1,5, а *IgA* — почти в 3 раза. Терапия Тималином у таких детей была эффективна во всех без исключения случаях: в 80 % случаев отмечался хороший результат, в 20 % случаев — удовлетворительный. Длительность пребывания больных в стационаре в контрольной группе (не получавшей препарат) составила в среднем 30 сут, у детей, получавших Тималин с первых дней заболевания, — 20 сут [22].

Результаты применения Тималина на протяжении пяти дней у 85 детей с бронхиальной астмой зависели от формы, степени тяжести и длительности заболевания. Так, у 91 % детей с atopической бронхиальной астмой при применении Тималина в периоде между приступами отмечен положительный эффект: стойкое улучшение заболевания выявлено у 77 % детей, кратковременное — у 13,3 %; при применении Тималина в период приступа atopической бронхиальной астмы стойкое улучшение отмечали у 81 % детей, кратковременное — у 14,2 %. При легком течении заболевания улучшение наступало у всех детей [22, 43]. Следует отметить, что через 2 нед после применения Тималина у детей с бронхиальной астмой в значительной сте-

пени нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, завершено фагоцитоза, свертывания крови и фибринолиза. Одновременно при этом повышалось содержание *IgE*, хотя новых явлений аллергии не происходило.

У 180 детей 3–6 лет и у 150 взрослых Тималин был применен в экстремальных условиях Забайкалья для профилактики ОРВИ и обострений хронической неспецифической болезни легких (ХНЗЛ). Детям препарат вводили внутримышечно по 2–2,5 мг 1 раз в сутки в течение 2–3 дней, взрослым — по 5 мг в течение 3 дней. В первые 6 мес среди детей, получавших Тималин, число случаев ОРВИ снизилось более чем в 4 раза, в течение 1 года — в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что дети, которым вводили Тималин, переносили ОРВИ значительно легче. У них не было выраженных явлений интоксикации, высокой температуры и отсутствовали осложнения. У взрослых после применения Тималина обострения ХНЗЛ на протяжении года отмечали в 3 раза реже, чем среди больных контрольной группы [14].

Изучение эффективности Тималина в противоэпидемической практике показало, что даже однократное введение 5 мг препарата пациентам обеспечивает в первые 1,5–2 мес снижение инфекционной заболеваемости в 1,6 раза, а трудопотерь — в 2,2 раза [12]. При этом наиболее значительно (в 3,5–4 раза) уменьшается частота развития пневмоний и ОРВИ. При увеличении дозы Тималина до 10 мг при условии проведения вакцинации против гриппа или менингококковой инфекции эффект был существенно выше — доля болеющих уменьшалась в 6,5, а кратность поражений в 9,3 раза [22].

Тималин был применен у больных раком молочной железы, тела матки, легкого, желудка и других локализаций [56]. Большинство пациентов подвергались лучевой или химиотерапии по стандартным схемам. Перед применением Тималина все больные были разделены на три группы. 1-ю группу (20 человек) составили пациенты со стойкой лейкопенией, развившейся после лучевой или химиотерапии. Применение известных стимуляторов лейкопоза оказалось неэффективным. 2-ю группу составили 28 больных, которым ранее не удавалось провести полный курс химиотерапии из-за быстрого снижения числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови. В 3-ю группу вошли 38 больных, у которых после химиотерапии резко снизилось количество лейкоцитов и лимфоцитов. У этой ка-

тегории Тималин применяли для восстановления лейкопоза. Больным 1-й группы Тималин вводили по 10 мг ежедневно в течение 10–15 сут (100–150 мг на курс); 2-й группы — по 10 мг 2 раза в сутки в течение 15–20 сут (300–400 мг на курс); 3-й группы — по 10–20 мг в течение 5–10 сут (100–200 мг на курс). Больные 2-й группы одновременно получали химиотерапевтические средства по стандартным схемам.

У больных 1-й группы в результате лечения Тималином достоверно увеличивалось в крови количество лимфоцитов, преимущественно за счет *T*-лимфоцитов. При этом возрастало и общее содержание лейкоцитов. Только у 4 пациентов увеличение числа указанных клеток было незначительным. В ходе одновременного применения Тималина и химиотерапии у больных 2-й группы не наблюдали достоверного снижения количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови. Был обнаружен отчетливый защитный эффект препарата в отношении этих клеток. Клинически у больных отмечали уменьшение симптомов интоксикации, которые во время предыдущих курсов химиотерапии были резко выражены. Только 4 пациента отказались от дальнейшего проведения химиотерапии в связи с развитием интоксикации и слабости. В целом клиническая эффективность применения Тималина у больных 2-й группы составила 82,7%. После лечения препаратом у больных 3-й группы было обнаружено достоверное увеличение количества лейкоцитов, *T*- и *B*-лимфоцитов. Практически все показатели находились в пределах физиологической нормы. У больных улучшалось самочувствие, исчезали симптомы интоксикации, повышался мышечный тонус и улучшался аппетит. Таким образом, применение Тималина после химиотерапии оказалось высокоэффективным (отмечено клиническое улучшение в 91,3% случаев).

Тималин применяли также у 159 онкологических больных, получавших лучевую терапию (болезнь Ходжкина — 37, рак легкого — 80, рак молочной железы — 42). Облучение пациентов с болезнью Ходжкина выполняли по радикальной программе. 1-ю группу обследуемых составили 5 человек, которым введение Тималина начинали через 2–4 дня после окончания облучения. Препарат вводили ежедневно внутримышечно по 10 мг 2 раза в день в течение 5 сут. 2-ю группу составили 9 пациентов, которые получали Тималин в середине курса лучевой терапии по 10 мг однократно ежедневно в течение 10 сут. 18 человек с аналогичной тяжестью заболевания и лучевой терапи-

ей составили контрольную группу. В 3-ю группу вошли 5 больных, которые получали Тималин в отдаленные сроки после окончания лучевой терапии (спустя 1–3 мес). Этим пациентам препарат назначали ежедневно по 10–20 мг в течение 5–10 сут. Отдельную группу составили 8 пациентов с болезнью Ходжкина, у которых при проведении или после лучевой терапии возникло инфекционное (вирусное) осложнение — опоясывающий герпес, в связи с чем им также назначали Тималин. 13 больных с опоясывающим герпесом, возникшим при проведении лучевой терапии, составили контрольную группу.

Лучевую терапию 71 больного раком легкого I–III стадии осуществляли в качестве компонента комбинированного лечения. Тималин был применен у 38 больных. 29 человек получали препарат после окончания лучевой терапии по 10 мг внутримышечно 1–2 раза в сутки в течение 3 дней до операции и затем в течение 10 дней после нее. 33 пациента с тем же диагнозом составили контрольную группу. Иммунологическое исследование крови проводили после окончания лучевой терапии и через 12–14 дней после операции. 9 человек получали Тималин в ходе послеоперационного облучения в первую и последнюю декаду лучевой терапии по 10 мг внутримышечно 1–2 раза в сутки (200–400 мг на курс). Иммунологическое исследование у них проводили до и после лучевой терапии.

Лучевую терапию 42 больных раком молочной железы II–III стадии осуществляли также в качестве этапа комбинированного лечения. Тималин был применен у 26 больных. 12 человек получали Тималин после окончания лучевой терапии ежедневно однократно по 5–10 мг внутримышечно в течение 5–10 сут (50–100 мг на курс лечения). Семь пациентов получали препарат в середине курса (по 10 мг в течение 5–10 дней) и последние 5–10 дней (по 10 мг) предоперационной лучевой терапии. Иммунологическое исследование у них проводили до и после лучевой терапии. Семи пациентам Тималин назначали в отдаленные сроки после проведения лучевой терапии (спустя 2–6 мес) в связи с развитием у них стойкой лейкопении и лимфопении, не поддающейся коррекции другими лекарственными средствами. Тималин вводили внутримышечно ежедневно по 5–10 мг в течение 10 сут.

Тотальное облучение лимфатических коллекторов приводило к резкому снижению всех показателей иммунитета. Так, общее количество лимфоцитов в крови уменьшилось в 6,1 раза,

Е-РОК — в 12,6, Еа-РОК — в 12,7, $CD4^+$ -лимфоцитов — в 30,0, $CD8^+$ -лимфоцитов — в 8 раз. Применение Тималина способствовало достоверному увеличению количества лимфоцитов и T -клеток, а также индекса $CD4^+/CD8^+$, что указывает на восстановление соотношения субпопуляций T -лимфоцитов. Введение Тималина пациентам с болезнью Ходжкина на фоне лучевой терапии (2-я группа) не только предотвратило снижение количества лимфоцитов в крови, но и способствовало их достоверному увеличению в 1,5 раза. В то же время, у пациентов контрольной группы количество лимфоцитов снизилось в 2,2 раза. Применение Тималина у пациентов с болезнью Ходжкина в отдаленные сроки после облучения (3-я группа) способствовало достоверному увеличению количества лимфоцитов в 1,3 раза. Следует отметить, что введение ранее этим пациентам других лекарственных средств было неэффективным.

Существенный интерес представляют результаты применения Тималина у пациентов с болезнью Ходжкина, у которых проведение лучевой терапии было осложнено возникновением опоясывающего герпеса. При лечении Тималином продолжительность развития первичного очага на коже и слизистой оболочке у больных составила $4,9 \pm 0,6$ дня, в то время как в контрольной группе — $11,8 \pm 2,1$ дня. Длительность течения герпетической инфекции у больных, получавших Тималин, составила $14,2 \pm 2,3$ дня, в то время как в контрольной группе — $18,7 \pm 2,7$ дня. Таким образом, применение Тималина у пациентов с болезнью Ходжкина и опоясывающим герпесом в значительной степени сокращало длительность течения инфекции.

Применение Тималина у больных раком легкого сопровождалось улучшением самочувствия после операции, нормализацией температуры тела, повышением мышечного тонуса. Только у одного больного из 29 после операции возникло осложнение — мелкоочаговая пневмония (продолжительность 12 дней), тогда как в контрольной группе инфекционные осложнения развились у 5 из 33 больных с продолжительностью течения заболевания до 22 дней.

Применение Тималина у онкологических больных на фоне лучевой терапии позволило полностью провести запланированный курс облучения. У 5 из 18 контрольных больных (2 — рак легкого, 3 — рак молочной железы) лучевая терапия была прервана в середине курса облучения в связи с развитием осложнений (лейкопения, ухудшение самочувствия).

Введение Тималина онкологическим больным способствовало достоверному увеличению количества лимфоцитов, *T*-лимфоцитов и «активных» *T*-лимфоцитов в крови. Кроме того, у пациентов с опухолью молочной железы после иммунокоррекции улучшалась функциональная активность *T*-клеток и восстанавливалась интенсивность реакций клеточного иммунитета.

Введение Тималина больным раком молочной железы в отдаленные сроки после облучения вызывало достоверное увеличение количества лейкоцитов в крови в 1,3 раза. Показатели клеточного иммунитета после применения препарата практически нормализовались.

В результате проведенного исследования было установлено, что лучевая и химиотерапия приводят к значительному снижению показателей иммунитета у онкологических больных. Применение Тималина уменьшает частоту инфекционных осложнений, способствует более быстрой их ликвидации и восстанавливает иммунную реактивность организма [56].

Тималин применяли для профилактики разных заболеваний, связанных с наличием иммунодефицитов. С этой целью препарат назначали группе лиц 70–88 лет с частыми обострениями гнойно-воспалительных заболеваний и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) для коррекции иммунной реактивности. После курсового применения Тималина у таких людей увеличивалась функциональная активность *T*-лимфоцитов, нормализовались или имели тенденцию к нормализации основные показатели коагулограммы. Следует отметить, что в дальнейшем эти люди значительно реже болели ОРВИ, у них не наступало обострение хронических процессов и намного выше, чем до лечения, был мышечный тонус [56].

О. В. Коркушко и соавт. [18] провели лонгитудинальное клиническое исследование по изучению геропротекторного действия Тималина у людей с проявлениями ускоренного старения. Под наблюдением находились 106 пациентов с ИБС, средний возраст 69 ± 2 года, 58 из которых получали Тималин в дозе 10 мг внутримышечно через 2–3 сут, пять инъекций на курс, интервалы между курсами 5–6 мес. Кроме того, у каждого больного было обнаружено более трех признаков ускоренного старения (нарушения липидного спектра крови, снижение толерантности к углеводам, функции половых желез и обезвреживающей функции печени, остеопороз, снижение умственной и физической работоспособности). За период наблюдения, длив-

шегося 30 мес, больные получали по шесть курсов лечения Тималином. Уже после первого курса на 14 % повышалась мощность пороговой физической нагрузки, у 53 % больных повышался уровень максимального потребления кислорода во время пороговой нагрузки (у пациентов контрольной группы, получавших общепринятое лечение, только в 7 % случаев). При этом отмечено повышение интенсивности тканевого дыхания и улучшение доставки кислорода к периферическим тканям. У большинства больных с дислипидемией снижился уровень холестерина и индекса атерогенности. Важно отметить, что у больных с нормальными значениями индекса атерогенности препарат не оказывал влияния на липидный спектр. Показатели толерантности к углеводам нормализовались у 46 % пациентов (в контрольной группе только у 14 % больных). Одновременно под действием Тималина существенно снижалась концентрация ЦИК у пациентов с исходно повышенными показателями, что важно для снижения риска повреждения сосудистой стенки у больных с ИБС. Следует подчеркнуть, что ни у одного больного за период наблюдения не ухудшилось субъективное состояние (в контрольной группе — у 50 % обследованных), не зарегистрированы новые случаи развития ИБС и гипертонической болезни, повысилось качество жизни, а смертность в группе больных, получавших Тималин, составила 6,6 % (в контрольной группе — 13,6 %). При этом наблюдали существенное уменьшение функционального возраста сердечно-сосудистой системы на $6,5 \pm 2,7$ года, что свидетельствует о выраженном геропротекторном действии Тималина.

Клинические исследования, проведенные с участием нескольких тысяч больных (в том числе по программе Главного военно-медицинского управления МО РФ), свидетельствуют о высокой эффективности применения Тималина у взрослых и детей как для терапии, так и для профилактики заболеваний, сопровождаемых вторичными иммунодефицитами [25, 30, 57]. Кроме того, Тималин может быть использован как геропротектор для повышения качества жизни людей пожилого и старческого возраста и увеличения периода активного долголетия.

ТИМОГЕН

Тимоген — синтетический дипептид глутамил-триптофан [33, 65, 81]. Препарат регулирует реакции клеточного, гуморального иммунитета и

неспецифическую резистентность организма, стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения и улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Препарат усиливает процессы дифференциации лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию дифференцировочных антигенов на лимфоцитах, и нормализует количество *T*-хелперов, *T*-супрессоров и их соотношение [62]. Тимоген разрешен МЗ СССР к медицинскому применению приказом № 250 от 19.06.1990 (Пер. № 90/250/1).

Тимоген применяли у пациентов с хроническими заболеваниями печени и хороший эффект получен у $2/3$ больных. У них отмечали уменьшение признаков гепатоцеллюлярной недостаточности, исчезала слабость, головная боль, нормализовался сон, ослабевали боли в правом подреберье, уменьшалась активность аминотрансфераз и содержание билирубина в крови [34, 56].

Тимоген применяли в течение 5 сут у 65 больных вирусным гепатитом *A* и тифопаратифозными заболеваниями, а также микст-инфекциями, как в остром, так и реконвалесцентном периодах. При всех указанных состояниях было отмечено позитивное влияние препарата: у больных вирусным гепатитом *A*-микст наблюдали более быстрое (на 4–7 дней) купирование желтухи, нормализацию аппетита и функции печени, что приводило к сокращению сроков лечения на 7–10 дней. У части больных вирусным гепатитом *A* + тифопаратифозными заболеваниями после лечения Тимогеном пигментный криз наступал значительно быстрее, после чего раньше происходило выздоровление и нормализация биохимических показателей [34].

В. Х. Хавинсон и соавт. [34] применяли Тимоген внутримышечно или интраназально в течение 5 сут у больных с активными и регрессивными формами лепры; в группе пациентов с нейротрофическими язвами Тимоген применяли в виде местных обкалываний язвенных дефектов. При лечении препаратом отменяли терапию антибиотиками и гормональными средствами. После окончания курса лечения в группе больных лепрой в активной стадии клинически и морфологически никаких изменений не отмечали. Между тем, уже через месяц появились первые признаки регрессии, снизилась интенсивность кожных поражений, наметилась тенденция к уменьшению их площади. Патогистологическое исследование подтвердило общую тенденцию к улучшению, однако отмечали явную зависимость скорости нарастания изменений от типа лепры и активности процесса. Через 3

мес у всех больных были зарегистрированы наиболее выраженные признаки регресса кожных проявлений — значительное уменьшение инфильтратов, лепром, бляшек, папул. Через 6 мес после терапии обнаружены выраженные явления регресса. У больных практически полностью исчезали подкожные инфильтраты, резко уменьшалась площадь пятен, а величина зон просветления кожных элементов значительно возрастала.

Е. А. Жук и В. А. Галенок [15] применяли Тимоген для лечения сахарного диабета (СД) 1-го типа для устранения клинических проявлений вторичного иммунодефицита: пациентам вводили внутримышечно по 100 мкг препарата в течение 5–7 дней, в последующем его вводили с интервалом в 7–10 дней в течение 2 мес. Эффективность терапии по клиническим признакам составила 94,4% случаев, по лабораторным — 83,3%. Авторы рекомендуют через каждые 2–3 мес проводить повторные курсы терапии под контролем иммунограммы.

Тимоген применяли у детей с хроническим персистирующим гепатитом *B* в течение 3 сут. Через 10 дней курс лечения проводили повторно. При этом улучшалось общее самочувствие, повышался аппетит, нормализовался пигментный обмен. Приблизительно у $2/3$ больных отмечались положительные сдвиги в иммунограмме и до нормы снижался уровень лактатдегидрогеназы. Однако максимальный эффект при использовании Тимогена был обнаружен в группе больных, не имеющих проявлений аутоиммунного компонента. У этих пациентов на протяжении 6 мес (срок наблюдения) не выявлялось рецидивов [34].

Известно, что причина бесплодия может заключаться в иммунобиологической несовместимости супружеских пар. Для устранения указанных нарушений был применен Тимоген, который назначали мужчинам по 100 мкг, а женщинам — по 50 мкг один раз в 3 дня (на курс — 10 инъекций). В результате проводимого лечения функциональное состояние иммунной системы нормализовалось, что позволило в дальнейшем переходить к следующему этапу лечения иммунобиологической несовместимости супружеских пар. Применяемая терапия привела к наступлению беременности у 33 из 80 женщин, получавших Тимоген [80]. Хорошие результаты получены при использовании Тимогена более чем у 100 женщин с анемией беременных. После применения препарата содержание ретикулоцитов у женщин увеличилось в 3,1 раза, нормализовались показатели адаптивного и врож-

денного иммунитета, а также уменьшалась интенсивность внутрисосудистого свёртывания крови. Дети, рожденные от матерей, получавших Тимоген, реже страдали гипоксией в родах и асфиксией при рождении и имели более высокую оценку по шкале Апгар [13, 34].

Установлена эффективность интраназального применения Тимогена у взрослых (в том числе и лиц пожилого возраста) и детей для профилактики гриппа и ОРВИ: заболеваемость снижалась в 3–4 раза, а число токсических форм гриппа уменьшалось более чем в 30 раз [22, 34].

Таким образом, результаты клинического изучения свидетельствуют о высокой эффективности применения Тимогена при заболеваниях разного генеза, в том числе и у лиц пожилого и старческого возраста [22, 66]. При этом в подавляющем большинстве случаев не только улучшалась клиническая картина заболевания, но и отмечалось снижение числа рецидивов и значительно сокращались сроки пребывания больных в стационаре.

ВИЛОН

Вилон — синтетический дипептид лизил-глутаминовая кислота — стимулирует процессы регенерации тканей, синтез тканеспецифических белков, пролиферативную и метаболическую активность клеток, ускоряет заживление ран, активизирует функции клеток соединительной ткани, эндотелиоцитов, макрофагов и лейкоцитов в очаге повреждения, обладает антиоксидантным, иммуностимулирующим и антистрессорным свойствами [62, 72]. Вилон рекомендован для клинического изучения (разрешение на проведение клинических испытаний № 4 Департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2002 г.).

Введение Вилона больным с разными формами туберкулёза легких, сопровождающихся бактериовыделением и распадом ткани, стимулировало заживление каверн. Одновременно при этом в периферической крови увеличивалось количество лимфоцитов, несущих маркеры $CD4+$ и уменьшалось число $CD8+$. После длительного применения Вилона у больных туберкулёзом наблюдали ускорение процесса заживления каверн, улучшение иммунных показателей и сокращение сроков лечения [77].

Включение Вилона в комплексную терапию больных с рожистым воспалением привело к зна-

чительному улучшению результатов лечения. Так, у них на 1,5 дня раньше исчезали симптомы интоксикации и нормализовалась температура тела, на 2–3 дня раньше исчезали боли и признаки местного воспаления ткани, на 4 дня быстрее нормализовалась СОЭ, чем у пациентов контрольной группы, снижалось число гнойно-воспалительных осложнений. После лечения Вилоном нормализовалось содержание отдельных субпопуляций T -лимфоцитов и B -лимфоцитов, а также IgG и IgM , и лишь концентрация IgA осталась увеличенной [22]. Одновременно достигали нормы концентрации $IL-1\alpha$ и $IL-1\beta$, тогда как уровни $IL-8$ и $TNF\alpha$ оставались слегка повышенными.

Применение Вилона у 150 больных СД 1-го типа, в том числе у 30 пациентов старше 50 лет, привело к нормализации показателей адаптивного иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и способствовало снижению содержания глюкозы в крови. Кроме того, до лечения Вилоном концентрация инсулина в крови составляла $24,4 \pm 2,3$ мЕД, после традиционной терапии у пациентов контрольной группы — $30,6 \pm 5,9$ мЕД, а у пациентов после применения Вилона — $43,3 \pm 4,0$ мЕД. У значительной части больных СД, получавших Вилон, удалось уменьшить дозу вводимого инсулина в среднем на 9 ЕД. Среди больных, получавших Вилон, в течение года не отмечено повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией углеводного обмена. Следует отметить, что включение Вилона в комплексную терапию пациентов старше 50 лет также получены хорошие результаты: у 6 из 30 пациентов дозу инсулина удалось снизить на 3–8 ЕД [22, 26, 88].

Применение Вилона у больных с диффузным токсическим зобом не только способствовало более быстрой нормализации содержания в крови ТТГ гипотиреоза и тиреоидных гормонов, но и уменьшило содержание аутоантител к тканям щитовидной железы и её гормонам. При этом сроки пребывания больных в стационаре сократились в среднем на 2 дня [8].

Вилон был применен у 56 раненых с огнестрельным остеомиелитом конечностей после некрсеквестрэктомии для стимуляции врожденного иммунитета и ускорения репаративных процессов. Введение препарата способствовало улучшению клинического состояния больных, нормализации показателей фагоцитоза, стимуляции процессов регенерации и сокращению сроков терапии [39].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Вилона принимали участие 63 пациента хирургического профиля, в том числе 33 больных 18–77 лет с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и 30 пациентов 24–45 лет с умеренной или тяжелой дисплазией эпителия или преинвазивной карциномой (*Сa in situ*) шейки матки. Больные были разделены на контрольные и основные группы, идентичные по полу, возрасту и стадии заболевания. Все больные получали общепринятое лечение, а больные основной группы дополнительно получали Вилон в дозе 10 мкг внутримышечно однократно ежедневно в течение 7 или 10 дней [46]. Результаты проведенного исследования показали, что назначение больным хирургического профиля дополнительно к общепринятому комплексу лечебных мер Вилона ускоряет процесс регенерации тканей и восстановление функций организма. Введение больным препарата сопровождалось статистически достоверным сдвигом ряда гематологических, иммунных показателей, указывающих на активизацию механизмов саногенеза, благоприятно отражалось на течении инфекционно-воспалительного процесса, сокращало сроки и повышало качество реабилитации больных, не вызывая при этом нежелательного побочного действия.

Включение Вилона в комплексное лечение больных с неоперабельным раком желудка, пищевода, лёгкого позволило не только улучшить качество жизни больных, но и значительно продлить сроки их жизни [44]. Под наблюдением Л. С. Яськевич и соавт. [82] находились 57 больных колоректальным раком (80,6 % — старше 50 лет, в том числе 47,3 % — старше 60 лет), которым после радикального хирургического лечения или на фоне генерализации процесса вводили Вилон внутримышечно ежедневно в дозе 1 мг в течение 10 сут, курсы повторяли трижды с интервалом 1 мес. Все больные, получившие три курса Вилона, прожили 1 год без рецидивов заболевания, двухлетняя выживаемость составила 85,8 % (в контрольной группе — 37 %), при этом не было отмечено генерализации опухолевого процесса, снижалась частота осложнений и побочного действия химиотерапии.

Вилон был применен более чем у 250 людей 65–87 лет с хроническим пародонтитом, протекающим на фоне СД 2-го типа, атеросклероза и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, в дозе 10–20 мкг субмукозно ежедневно в течение 5–10 сут. При этом улучшались показатели иммунограммы, фагоцитарной активности лейкоцитов,

системы комплемента, процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в крови и слюне и уменьшалась интенсивность диссеминированной внутрисосудистой гемокоагуляции. Однако эти сдвиги были выражены в меньшей степени, чем у молодых людей, страдающих хроническим пародонтитом [23, 42]. Применение Вилона в лечении больных пожилого и старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом приводит к сокращению длительности течения патологического процесса за счет уменьшения глубины пародонтальных карманов, выражающегося в снижении индекса Рамфьорда на 1,2 балла и индекса РМА в 10 раз. Это подтверждается приближением результатов лечения больных старших возрастных групп с применением Вилона к показателям у обследованных лиц контрольной группы с практически здоровым пародонтом [6].

Представленные данные свидетельствуют о том, что дипептид Вилон обладает геропротекторным свойством за счет усиления репаративных процессов в тканях и может быть рекомендован в качестве стимулятора регенерации тканей при гнойно-воспалительных заболеваниях и послеоперационных осложнениях, трофических нарушениях, онкологических заболеваниях, а также заболеваниях, сопровождающихся нарушением репаративных процессов, в первую очередь у лиц пожилого и старческого возраста.

ЭПИТАЛАМИН

Эпиталамин — препарат полипептидной природы, выделенный из эпиталамо-эпифизарной области мозга животных [64, 69, 73]. Препарат регулирует процессы метаболизма в эпифизе, повышает чувствительность гипоталамуса к эндогенным гормональным воздействиям, способствует нормализации функции передней доли гипофиза и содержания гонадотропных гормонов, нормализует содержание мелатонина в крови, обладает антиоксидантным свойством, повышает устойчивость организма к стрессорным воздействиям. Препарат способствует увеличению средней продолжительности жизни [62]. Эпиталамин разрешен МЗ СССР к медицинскому применению приказом № 250 от 19.06.1990 (Пер. № 90/250/6)

Применение Эпиталамина у больных СД 1-го типа приводило к снижению гликемии, глюкозурии и уровня гликозилированного гемоглобина в крови. Кроме того, у лиц с проявлением гипертонической болезни нормализовалось АД, улучши-

лась диастолическая функция сердечной мышцы [79]. Т. С. Шутак и соавт. наблюдали 46 больных пожилого возраста с СД 2-го типа, которым в дополнение к общепринятой терапии назначали Эпиталамин в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 сут. Установлено, что Эпиталамин при курсовом назначении оказывал длительное нормализующее действие на углеводный обмен, которое носит модулирующий характер и снижается по мере достижения компенсации заболевания. Кроме того, применение Эпиталамина приводило к нормализации содержания атерогенных липидных фракций крови и снижению исходно повышенного АД [60].

Эпиталамин применяли в акушерской практике для лечения поздних токсикозов, невынашивания и перенашивания беременности более чем у 200 женщин. При поздних гестозах в значительной степени уменьшались нарушения клеточного и гуморального иммунитета, нормализовались показатели системы свертывания крови и фибринолиза. Положительный эффект при использовании Эпиталамина наблюдали в 76,6 % [22]. Хорошие результаты дало совместное применение Эпиталамина и Тималина в течение 3–5 дней у женщин с перенашиванием беременности. При этом значительно улучшались показатели иммунограммы и коагулограммы, а также снижалась частота осложнений в родах, 70 % женщин самостоятельно вступили в роды, осложнения родового акта у них были крайне редки: несвоевременное излияние вод наблюдали в 1,9 раза реже, слабость родовой деятельности — в 2,2, асфиксию плода в родах — в 2,8 раза реже, чем в контрольной группе; патологической кровопотери в родах не было [13].

У больных псориазом применяли Эпиталамин в качестве монотерапии и в сочетании с Тималином. При монотерапии под действием Эпиталамина нормализовалось состояние клеточного и гуморального иммунитета, коагулограмма. Все это способствовало более быстрому выздоровлению больных (пребывание в стационаре в среднем уменьшилось на 4–5 дней) и более длительной ремиссии (до 1,5 лет). Однако наиболее хорошие результаты получены при комбинированном лечении больных псориазом Тималином и Эпиталамином (по 5 мг каждого препарата совместно через день, на курс до 10 инъекций). В этом случае по клинической картине выздоровление наступало у 60 %, а значительное улучшение — у 40 % больных при увеличении ремиссии до 1,5 лет и более [22].

В связи с тем, что Эпиталамин способствует восстановлению клеточного иммунитета и гормональной регуляции, а также обладает противоопухолевым эффектом, препарат был применен у 260 онкологических больных, в основном с гормонально-зависимыми формами опухолей (рак молочной железы, тела или шейки матки, яичников и другой локализации) [56]. Эпиталамин вводили пациентам внутримышечно разными курсами одновременно или после проведения лучевой или химиотерапии. У больных после применения Эпиталамина было отмечено стойкое увеличение числа лейкоцитов, лимфоцитов, *T*-лимфоцитов, в том числе *T*-хелперов, что позволило в дальнейшем провести полный курс химиотерапии. Во время лечения Эпиталамином у пациентов отмечали улучшение общего состояния, аппетита и повышение мышечного тонуса. У 25 % из них не удалось достигнуть улучшения показателей иммунитета, однако при повторном курсе у части обследуемых наблюдали увеличение числа лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций в крови. Применение Эпиталамина одновременно с проведением курса химиотерапии предотвращало снижение числа лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций в ходе химиотерапии. Клинически у большинства больных этой группы отмечали уменьшение симптомов интоксикации, что позволило достаточно легко переносить полный курс химиотерапии 76 % больных. У больных после лечения Эпиталамином, проводимого после курса химиотерапии, было выявлено увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций (особенно *T*-хелперов). Через 30 дней показатели иммунограммы практически достигали нормы. Большинство больных отмечали значительное улучшение состояния. У них исчезали симптомы интоксикации, слабость, апатия, повышался мышечный тонус, улучшался сон, нормализовалась температура тела. Следует отметить, что применение Эпиталамина совместно с антибиотиками способствовало быстрой ликвидации вторичных инфекций, возникших после химиотерапии.

Группа больных получала от 10 до 30 курсов (по 2–3 курса в год) Эпиталамина после радикальной мастэктомии и полного курса лучевой и химиотерапии. Практически все изучаемые параметры иммунограммы у них оставались в пределах нормы или были несколько снижены. Клиническое обследование показало, что все они чувствовали себя хорошо, работали по своей специальности. Рецидивов и метастазов у большинства обследуемых не было. Необходимо отметить, что часть

больных этой группы получала Эпиталамин строго систематически в течение 18–20 лет. Эти больные никаких жалоб на прогрессирование заболевания в период наблюдения не предъявляли.

Использование Эпиталамина у неоперабельных больных показало, что препарат способствовал снижению интоксикации и температуры тела в случае лихорадки. Особенно следует отметить, что Эпиталамин уменьшал или снимал болевой синдром, а это нередко позволяло отменять наркотические препараты. К сожалению, улучшение состояния у таких больных продолжалось недолго, что требовало повторного проведения курса терапии Эпиталамином. Тем не менее, применение препарата улучшало общее состояние больных и в отдельных случаях продлеvalo срок их жизни. Наконец, часть больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу злокачественного новообразования, а также неоперабельных пациентов, принимавших курсы лучевой или химиотерапии, получала Эпиталамин через каждые 3–4 мес. Это предотвращало развитие рецидивов заболевания и улучшало результаты лечения.

Изучение противоопухолевого действия Эпиталамина было проведено у 89 больных 33–75 лет раком молочной железы, которые на первом этапе комплексного лечения подверглись химиотерапии. Клетки крови больных обрабатывали экстракорпорально Эпиталамином в дозе 10 мг с последующей реинфузией. В остальные дни лечения препарат вводили внутримышечно по 10 мг ежедневно однократно. Введение цитостатиков одновременно с применением Эпиталамина позволило достигнуть выраженного клинического эффекта в виде частичной и полной регрессии опухоли и лимфоузлов в 87,5 % против 68,0 % случаев в контрольной группе ($p < 0,05$) и избежать случаев прогрессирования заболевания. Кроме того, применение Эпиталамина позволило достоверно уменьшить частоту и выраженность лейкопении, а также улучшало иммунный статус больных. Общая двухлетняя выживаемость у больных основной группы составила 100 %, в то время как в контрольной группе — 89,8 % ($p < 0,05$).

В клинике Института геронтологии НАМН Украины проводили лонгитудинальное исследование (более 15 лет) с участием 46 больных пожилого возраста с ИБС и ускоренным старением сердечно-сосудистой системы (ССС), которые в течение 30 мес получили по 6 курсов внутримышечных инъекций Эпиталамина в дозе 10 мг через 2–3 дня (5 инъекций на курс), интервал между

курсами составлял 5–6 мес [18]. Установлено, что под влиянием Эпиталамина значительно улучшилось качество жизни, определяемое по методике LEIPAD. Так, уже под влиянием первых 3 курсов Эпиталамина произошло уменьшение функционального возраста ССС на $3,2 \pm 1,5$ года, при том что паспортный возраст увеличился на 3 года (в контрольной группе отмечено увеличение функционального возраста ССС на $7,2 \pm 3,5$ года). У подавляющего большинства больных увеличилась физическая работоспособность (на 10 ± 4 Вт по сравнению с исходным уровнем), повысилась толерантность к глюкозе, нормализовались показатели липидного спектра при исходном их нарушении, уменьшились показатели функционального возраста ЦНС, нормализовались показатели иммунной системы, в том числе концентрация ЦИК в крови. Важно отметить модулирующий эффект Эпиталамина на функцию половой системы: у мужчин с исходно низкой концентрацией в крови тестостерона уровень гормона после курсового лечения Эпиталамином повышался до нормы, а при исходно повышенном значении данного показателя — снижался до нормы. У больных, получавших Эпиталамин, заболеваемость ССС в 2 раза реже приводила к смерти, у них в 2 раза реже развивались простудные заболевания. Через 12 лет, несмотря на одинаковую базисную терапию, смертность в группе пациентов, принимавших Эпиталамин, была на 37,5 % меньше, чем в контрольной группе.

Известно, что восстановление гормональной функции эпифиза и связанного с ней уровня секреции мелатонина у пожилых людей является одним из основных путей профилактики ускоренного старения и развития возрастной патологии. Оказалось, что введение Эпиталамина каждые 3 дня в течение месяца способствует увеличению концентрации мелатонина у пожилых людей в вечерние часы [17, 19].

Результаты многолетних клинических исследований при лечении пациентов пожилого и старческого возраста показали значительную геропротекторную эффективность Эпиталамина, в том числе для профилактики и лечения возраст-ассоциированной патологии.

КОРТЕКСИН

Кортексин — препарат полипептидной природы, выделенный из коры головного мозга животных [35, 38, 63]. Препарат оказывает тканеспецифическое действие на кору головного мозга,

церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге и ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий [62]. Кортексин разрешен МЗ РФ к медицинскому применению приказом № 136 от 19.04.1999 (Рег. № 99/136/14).

Клинические исследования эффективности применения Кортексина проводили с участием пациентов разного возраста. Так, включение Кортексина в комплексное лечение 95 больных с черепно-мозговой травмой повышало эффективность терапии, что выражалось в достоверном увеличении мозгового кровотока, нормализации показателей ЭЭГ, быстром купировании субъективных показателей [47].

Кортексин получали 48 больных эпилепсией в дополнение к общепринятым методам лечения [11]. Установлено, что препарат высокоэффективен при лечении «ГАМК-дефицитного» варианта эпилепсии, эпилепсии с генерализованными судорожными припадками и фокальными припадками с психопатологическими феноменами, при травматической этиологии заболевания, длительности эпилепсии до 5 лет, наличии грубых нарушений биоэлектрической активности головного мозга и атрофических процессов в коре и подкорковых структурах, в том числе височной доли. Применение в этой группе больных Кортексина внутримышечно по 10 мг однократно ежедневно в течение 10 сут обеспечивало прекращение эпилептических припадков в течение года, улучшение субъективного состояния больных, нормализацию ЭЭГ и стимулировало ГАМК-ергические структуры головного мозга в пять раз эффективнее, чем при общепринятом лечении, включая церебролизин.

Комплексное клиническое исследование было проведено у 58 больных пожилого и старческого возраста с органическими психическими расстройствами разного генеза — болезни Альцгеймера, болезни Пика, следствием атеросклероза сосудов головного мозга, черепно-мозговой травмы, нейроинфекций [47]. У больных с неврозоподобной симптоматикой удавалось добиться полного восстановления продуктивной умственной деятельности, а у больных с более тяжелыми расстройствами Кортексин оказывал стимулирующее действие, которое выражалось в улучшении функциональных, количественных показателей памяти и мышления. Важно отметить улучшение показателей ЭЭГ:

уменьшение медленноволновой активности в лобных отведениях (δ - и ν -ритмов) в 1,56—3,2 раза и увеличение активности α -ритма в 1,43 раза по сравнению с показателями больных контрольной группы.

При лечении 76 больных с неврологическими последствиями нейроборрелиоза применяли Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно однократно в течение 10 сут. Регресс субъективных симптомов больных сопровождался купированием объективных нарушений, быстрее всего при этом восстанавливались функции глазодвигательных нервов, рефлекторные реакции, позже восстанавливались интеллектуально-мнестические функции головного мозга. Отмечалась также существенная нормализация ЭЭГ, которая отражалась в интегральном показателе степени нарушения биоэлектрической активности головного мозга: 63 % ЭЭГ стали нормальными или с нарушениями легкой степени (в контрольной группе — 25 %), снизилось количество значительно и грубо нарушенных ЭЭГ [47].

При лечении 120 детей с разными резидуально-органическими синдромами, которые являлись последствиями черепно-мозговых травм, нейроинфекций и других приобретенных энцефалопатий, а также перинатальных поражений головного мозга в позднем восстановительном периоде, применяли Кортексин внутримышечно в дозе 0,5 мг на 1 г массы тела ребенка ежедневно в течение 10 сут [47]. Установлено, что клинически хороший результат лечения получен у 70,2 % детей, удовлетворительный — у 22,4 %; при этом отмечалось существенное улучшение параметров ЭЭГ, характеризующих общие мозговые процессы: снижение индекса патологической медленной активности во всех отделах мозга, уменьшение гиперсинхронных ν -вспышек как в покое, так и при функциональных нагрузках с гипервентиляцией и задержкой дыхания, а также отчетливое улучшение психофизиологических показателей (по данным корректурной пробы) и биохимических параметров (по содержанию мозговой фракции креатинфосфокиназы в сыворотке крови).

Кортексин применяли для лечения 70 новорожденных с родовым травматически-гипоксическим поражением головного мозга в форме субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния (родовая травма) и 76 детей 1—15 лет с острым серозным или гнойным менингоэнцефалитом недифференцированной этиологии в тяжелой форме [40]. При родовой травме у всех детей после применения

Кортексина была скомпенсирована гидроцефалия (в контрольной группе — у 67 %) и устранены судороги (в контрольной группе — у 78 %), у 83 % пациентов была отмечена положительная динамика в лечении мышечной гипотонии, и у 95 % детей, которым назначали Кортексин, восстановились функции глазодвигательных мышц. При менингоэнцефалите у всех детей, получавших Кортексин, удалось компенсировать внутричерепную гипертензию (в контрольной группе — у 77 % детей) и достигнуть существенного снижения мышечного тонуса и нарастания объема движений (в контрольной группе — у 22 %).

Применение Кортексина для лечения 100 новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС приводило к компенсации патологического процесса: наблюдали отсутствие прироста окружности головы, купирование синдрома рвоты и срыгивания, нормализацию положения головки новорожденного относительно оси позвоночника, по данным нейросонографии не выявляли признаков отека тканей мозга, у 30 % детей уменьшалось количество и размеры кистозных полостей. Важно отметить, что устранение неврологического дефицита достигалось при применении Кортексина уже на 6-й день от начала лечения и не требовало назначения дополнительных средств [20, 47].

Высокая эффективность Кортексина была показана при лечении 206 детей и подростков с синдромом нарушения внимания и гиперактивностью: у 71,9 % детей наступило клиническое улучшение, в частности у 100 % детей с преобладанием нарушения внимания, что сопровождалось на ЭЭГ увеличением мощности α -ритма в затылочных областях и нормализацией соотношения ν -ритма и β -1-ритма [21]. Большое число исследований было проведено для выявления эффективности применения Кортексина при коррекции функционального состояния ЦНС в экстремальных ситуациях. В частности, была установлена эффективность применения Кортексина для повышения статокINETической устойчивости человека при обследовании здоровых мужчин 22–24 лет, которым интраназально назначали Кортексин по 5 мг 2 раза в день в течение 10 дней [9], а также для повышения работоспособности и уменьшения чувства усталости при обследовании 50 операторов авиакосмического профиля, которым назначали Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно в течение 5 дней [45].

Была установлена эффективность применения Кортексина методом интраназального электрофореза у 54 практически здоровых лиц разного воз-

раста с признаками переутомления и церебрастенического состояния: у всех обследованных было отмечено выраженное влияние препарата на психоэмоциональное состояние, функции внимания, восприятия, памяти, мышления, функциональное состояние ЦНС и профессиональную работоспособность [45].

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о геропротекторном действии Кортексина. Так, проведено исследование эффективности применения препарата у 250 больных 50–70 лет с энцефалопатиями разного генеза: с интеллектуально-мнестическими расстройствами на почве церебрального атеросклероза, после перенесенного инсульта, сосудистыми энцефалопатиями, неврастенией, которым назначали Кортексин внутримышечно в дозе 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней [47]. После окончания курса препарата наблюдали отчетливую нормализацию реактивных показателей ЭЭГ, увеличение мощности биоэлектрической активности коры головного мозга в α - и β -диапазонах, что свидетельствует о повышении резервных возможностей ЦНС, уравновешенности процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, активации возбудительного процесса и общего состояния пациентов. Наиболее значимые положительные изменения наблюдали в левой гемисфере мозга, отвечающей за высшие интеллектуальные функции и увеличивающей точность и координацию простых психофизиологических функций.

Проведено многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности Кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта с участием 272 пациентов 30–80 лет, которым внутримышечно вводили препарат в дозе 10 мг 2 раза/сут (утром и днем) в течение 10 дней с повторным аналогичным курсом через 10 дней [48]. Результаты проведенного исследования в семи специализированных центрах по лечению сосудистой патологии доказали высокую эффективность применения повторных курсов Кортексина в остром периоде инсульта, которая выражалась в более быстром, по сравнению с контрольной группой, восстановлении повседневной активности и когнитивных функций пациента.

Н. В. Говорин [10] приводит уникальный случай терапии болезни Альцгеймера с использованием Кортексина. У пациентки заболевание протекало типично, отмечались признаки выраженной

прогредиентности и через 3 года после манифестации у больной на фоне прогрессирующей амнезии, пространственной агнозии, определялись явления афазии, акалькулии и апраксии. Кроме того, заболевание сопровождалось выраженными хореинформными гиперкинезами, насильственными гримасами, оральными и хватательными автоматизмами, нарушением глотания, нарастающей кахексией и полной беспомощностью. Больная получила четыре курса Кортексина в дозе 10 мг внутримышечно в течение 10 дней с интервалами между курсами 1–1,5 мес, что привело к быстрому восстановлению глотания, стабилизации состояния больной и заметно снизило темп прогредиентности.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности применения Кортексина для лечения широкого спектра неврологических заболеваний и патологических состояний у взрослых и детей, а также у практически здоровых лиц разного возраста, в том числе и пожилых людей с признаками переутомления, церебрастении, при воздействии разных экстремальных факторов. Важно отметить, что доказано геропротекторное действие препарата, который наиболее эффективен для лечения лиц пожилого и старческого возраста с нарушениями функций головного мозга разного генеза и для профилактики патологических состояний, связанных с повышенными интеллектуальными и психоэмоциональными нагрузками, в том числе у людей пожилого и старческого возраста.

РЕТИНАЛАМИН

Ретиналамин — препарат полипептидной природы, выделенный из сетчатки глаза животных [68, 71]. Препарат оказывает тканеспецифическое действие на сетчатку глаза, стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки [62]. Ретиналамин разрешен МЗ РФ к медицинскому применению приказом МЗ РФ № 212 от 01.06.1999 (Пер. № 99/212/7).

В клинических исследованиях установлена эффективность применения Ретиналамина для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки глаза разного генеза. Так, применение Ретиналамина при диабетической ретинопатии, со-

провождающейся диффузным макулярным отеком, до проведения лазерной фотокоагуляционной терапии у пациентов 65–78 лет приводило к улучшению центрального зрения в 1,5 раза чаще, чем у пациентов без предварительного введения Ретиналамина, а повышение остроты зрения наступало уже на 2-й неделе и оставалось на этом уровне в течение всего срока наблюдения (2 мес), в то время как у пациентов, получавших только лазерное лечение, улучшение остроты зрения фиксировали только через 4 нед, а к концу 2-го месяца у 70 % больных зрение вернулось к исходному уровню. Кроме того, у пациентов, получавших Ретиналамин, уменьшалась реакция сетчатки на лазерное воздействие, что выражалось в уменьшении отека макулярной зоны. Это способствовало повышению эффективности лазерного лечения и получению длительной ремиссии [76]. При электроретинографии у пациентов с диабетической ретинопатией, получавших Ретиналамин, показатели активности 1-го нейрона приблизились к норме, а при препролиферативной стадии наблюдали достоверное повышение активности 2-го нейрона на 45,0 % и снижение времени латентности на 19,3 %; при пролиферативной стадии заболевания отмечено достоверное увеличение активности на 15 % 1-го и на 36 % 2-го нейронов при снижении на 17,9 % времени латентности 2-го нейрона, что свидетельствует об улучшении процессов метаболизма в сетчатке [50, 52, 58, 59, 67, 87].

Комплексное применение пептидных биорегуляторов (Ретиналамина, Кортексина) значительно повышало эффективность многоэтапного офтальмохирургического лечения пациентов при травматическом поражении, в том числе огнестрельных ранениях глаз [58]. Это оказывало сохраняющее действие на поврежденные структуры органа, что позволяло повысить остроту зрения в среднем на 0,3–0,5, почти полностью восстановить частотно-контрастную чувствительность сетчатки в области низких и средних пространственных частот, а также существенно сократить реабилитационный период.

Ретиналамин оказался эффективным при инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии (ИЦХРД) [27, 28]. В исследовании приняли участие 112 пациентов 28–87 лет, которым при хирургическом лечении в субтеноново пространство глазного яблока вводили однократно 5 мг Ретиналамина и 10 мг Кортексина дополнительно к общепринятой терапии. Уже через несколько дней после введения препаратов отмечали повышение

остроты зрения у 98,5% больных (в контрольной группе — у 35%), расширение полей зрения, улучшение показателей темновой и цветовой адаптации и визоконтрастопериметрии. Отмечено, что повышение зрительных функций произошло за счет улучшения офтальмоскопической картины глазного дна: в 95,3% случаев было зарегистрировано частичное или полное рассасывание гемаррагий, уменьшение проницаемости сосудов. По результатам флюоресцентной ангиографии установлено уменьшение пропотевания красителя из сосудов и признаков кровоизлияний, сужение зон фокальной ишемии, что влекло за собой уменьшение отека в макулярной зоне. По данным электрофизиологического исследования было доказано улучшение проведения импульсов между нейронами зрительного анализатора, что свидетельствовало об улучшении метаболизма в сетчатке. Кроме того, С. В. Трофимова и О. Э. Фихман [51] отметили значительное улучшение соматического статуса у пациентов с ИЦХРД, обусловленное достоверным улучшением показателей системы антиоксидантной защиты: было выявлено достоверное повышение показателей общей антиокислительной и антирадикальной активности сыворотки крови, уменьшение содержания продуктов ПОЛ (первичных конъюгированных гидропероксидов и шиффовых оснований) и повышение активности СОД и глутатионпероксидазы, то есть восстанавливалось равновесие между прооксидантной и антиоксидантной системами. При этом у 70,4% пациентов было отмечено улучшение качества жизни по специально разработанной шкале оценки качества жизни пациентов старших возрастных групп с нарушением зрения.

Ретиналамин применяли у больных с пигментной периферической абитрофией сетчатки по 5 мг парабульбарно ежедневно в течение 10 сут, повторяя аналогичные курсы дважды в год в течение 7 лет [61]. Установлено достоверное увеличение порогов световой чувствительности, снижение порогов электрочувствительности сетчатки, нормализация светотемнового коэффициента Ардена, увеличение средней амплитуды волны В на электроретинограмме, у 62,5% больных острота зрения повысилась на десятки доли усл. ед. Важно отметить, что регулярное применение Ретиналамина позволило стабилизировать патологический процесс: ни у одного больного не было отмечено ухудшения зрительных функций.

При лечении пациентов 61–82 лет с сенильной макулодистрофией сетчатки применя-

ли Ретиналамин в дозе 5 мг парабульбарно и Кортексин в дозе 10 мг внутримышечно в течение 10 дней, что привело к существенному улучшению картины глазного дна у 71,1% больных, выражавшемуся в исчезновении геморрагий, уменьшении отека макулярной зоны. При этом острота зрения повысилась у 79,5% пациентов (в том числе у 46,4% — на 0,2–0,4), число центральных скотом уменьшилось на 77,9% [85, 86].

С. В. Харинцева проводила исследования эффективности применения Ретиналамина при диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, тромбозах артерий и вен сетчатки (ЦАС), нарушениях кровообращения в диске зрительного нерва более чем у 700 больных, среди которых 72% составляли пациенты пожилого и старческого возраста [74–76]. По воздействию Ретиналамина у больных с макулярной дегенерацией, препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатией содержание провоспалительных цитокинов в слезной жидкости приближалось к норме. На фоне терапии Ретиналамином и Кортексином у всех обследуемых пациентов отмечено значительное повышение антиоксидантной активности как в крови, так и в слезе. При этом значительно увеличивалась острота зрения, которая даже спустя 10 лет у пациентов, получавших Ретиналамин, была в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. У больных с посттромботической ретинопатией, не получавших биорегуляторы, за 10 лет наблюдения острота зрения уменьшилась на 57%, что обусловлено развитием атрофических процессов в макулярной области и прогрессирующим помутнением в хрусталике. У пациентов, получавших два раза в год курсы Ретиналамина, острота оставалась практически неизменной. С острыми нарушениями в системе ЦАС и ее ветвей было 77 пациентов. Снижение остроты зрения в контрольной группе было обусловлено развитием вторичной атрофии зрительного нерва. Количество нервных волокон в зрительном нерве по данным когерентной оптической томографии снизилось на 30–56%. У пациентов, получавших Ретиналамин и Кортексин в течение трех лет курсами два раза в год, снижения зрительной функции не отмечено, а уменьшение количества нервных волокон составило всего 23–27%.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о геропротекторном действии Ретиналамина и перспективности и целесообразности его применения для лечения пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративно-

дистрофическими заболеваниями сетчатки, а также для профилактики развития осложнений при травмах глаз, сахарном диабете и других заболеваниях [29].

ПРОСТАТИЛЕН (САМПРОСТ)

Простатилен (сампрост) — препарат полипептидной природы, выделенный из предстательной железы животных [36, 70]. Препарат способствует уменьшению отека, лейкоцитарной инфильтрации и тромбоза венул предстательной железы, нормализует секреторную функцию эпителиальных клеток, увеличивает количество лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря [62]. Простатилен разрешен МЗ РФ к медицинскому применению приказом № 329 от 17.12.1992 (Рег. № 92/329/7).

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность Простатилена для лечения больных с обострением хронического простатита и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), которыми страдает более 70% мужчин старше 50 лет. Так, 307 больным 18–70 лет с обострением хронического простатита назначали препарат в дозе 5 или 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 сут. У 55,4% больных отмечалось стойкое (в течение 6 мес наблюдения) исчезновение болей, дизурии и улучшение половой функции [49]. Важно отметить, что из 230 больных, предъявлявших жалобы на расстройство половой функции, 102 указали на ее полное восстановление и 96 человек отметили ее улучшение. У больных с I–II стадией заболевания наблюдали полное восстановление параметров мочеиспускания, у больных с III стадией — заметное усиление струи мочи. При этом нормализовались размеры и консистенция простаты при пальпации и УЗИ, уменьшалось количество лейкоцитов в моче, эякуляте и секрете простаты. Следует подчеркнуть, что применение Простатилена сопровождалось существенным уменьшением или полным исчезновением микроорганизмов в секрете предстательной железы, что объясняется стимуляцией гуморального иммунитета и усилением фагоцитоза.

Наиболее частым проявлением хронического простатита является нарушение мочеиспускания. Исследования показали, что включение Простатилена в комплексное лечение больных с хроническим простатитом способствует исчезновению или уменьшению проявлений дизурии у 95% больных [5, 7]. При этом авторами было отмечено

увеличение количества сперматозоидов с 78,5 до 98,9% и уменьшение числа патологических форм спермиев с 44,9 до 36,7%. Важным для лечения больных с хроническим простатитом является наличие у Простатилена иммуномодулирующих свойств: на фоне курсового применения препарата у больных на 13% увеличивалось количество Т-лимфоцитов и в 1,7 раза — содержание IgG, нормализовалось число В-клеток и функциональная активность естественных клеток-киллеров. Установлено улучшение микроциркуляции в предстательной железе под действием Простатилена, особенно за счет усиления венозного оттока (по данным реографии) [2].

Улучшение клинической картины наблюдали у 53,5% больных с ДГПЖ I–II стадии с минимальным количеством остаточной мочи (до 100 мл) [2]. Авторы провели изучение эффективности применения Простатилена у больных с ДГПЖ в предоперационном периоде для снижения частоты послеоперационной коагулопатии. Пациентам назначали Простатилен в дозе 5 мг внутримышечно один раз в сут в течение 5 сут до операции. Результаты коагулологического исследования после операции показали сокращение времени свертывания цельной крови, времени рекальцификации плазмы, увеличение количества тромбоцитов и содержания фибриногена, укорочение времени образования сгустка, уменьшение фибринолитической активности цельной крови у больных, получавших Простатилен, по сравнению с контрольной группой. Эти положительные изменения коагулограммы сопровождались сокращением продолжительности послеоперационного периода.

С. Х. Аль-Шукри и соавт. [1, 2] применяли Простатилен в дозе 5 мг/сут ежедневно в течение 5 сут для лечения пациентов с хроническим первичным и вторичным пиелонефритом. Улучшение субъективного состояния больных сопровождалось снижением степени лейкоцитурии (она сохранялась только у 7,1% больных с первичным пиелонефритом и 28% больных с вторичным пиелонефритом) и СОЭ до нормальных показателей, снижением содержания церуллоплазмينا и С-реактивного белка в сыворотке крови. Важным обстоятельством является выявленное иммуномодулирующее действие Простатилена: соотношение $CD4^+/CD8^+$, сниженное у больных с первичным пиелонефритом до $1,02 \pm 0,11$, после проведенного курса лечения препаратом достигало $1,52 \pm 0,21$ ($p < 0,05$), а у больных с вторичным пиелонефритом соотношение $CD4^+/CD8^+$ уве-

личивалось с $1,06 \pm 0,12$ до $1,39 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). Отмечали повышение показателя РТМЛ с КонА, что свидетельствует о возрастании функциональной активности Т-лимфоцитов, а также наблюдали повышение содержания В-лимфоцитов и нормализацию соотношения субпопуляций В-клеток. Кроме того, у больных с пиелонефритом под действием Простатилена отмечали уменьшение выраженности гиперкоагуляции крови, характерной для данной патологии.

Не вызывает сомнений, что по своим свойствам Простатилен, нормализующий функции мочеполовой системы у мужчин, может быть отнесен к геропротекторам, направленным на улучшение качества жизни мужчин в пожилом и старческом возрасте.

Заключение

В обзоре представлены некоторые результаты клинического изучения нового класса лекарственных препаратов — пептидных биорегуляторов, созданного коллективом ученых под руководством В. Х. Хавинсона, свидетельствующие об их высокой эффективности в лечении разных заболеваний, включая возрастную патологию [54, 83, 84]. Тималин, Эпиталамин, Простатилен, Кортексин, Ретиналамин, Тимоген на протяжении 30 лет применяют в клинической практике, за это время препараты получили более 15 млн человек, при этом не было выявлено побочного действия препаратов или осложнений после их применения. Таким образом, многолетний опыт экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о перспективности применения лекарственных препаратов — пептидных геропротекторов на основе экстрактов из тканей животных или их синтетических аналогов, что позволяет существенно повысить эффективность лечения многих патологий, в том числе ассоциированных с возрастом, повысить ресурс жизнедеятельности организма и улучшить качество жизни, в первую очередь людей старших возрастных групп.

Литература

1. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Кузьмин И. В. Влияние Простатилена на метаболическую активность фагоцитов у больных хроническим пиелонефритом // Казанский мед. журн. 1996. № 3. С. 200–201.
2. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Кузьмин И. В. и др. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб.: Наука, 1996.
3. Ашмарин И. П. Малые пептиды в норме и при патологии // Пат. физиол. 1982. № 4. С. 13–27.
4. Бойко И. Н., Иванов К. С., Хавинсон В. Х. и др. Роль иммунорегулирующей терапии в комплексном лечении больных брюшным тифом // В кн.: Иммунокоррекция при инфекционной патологии. Л., 1988. С. 11–12.
5. Борисенко К. К., Хилинский М. М., Малышев А. М., Медведева И. И. Опыт применения Простатилена в терапии хронического простатита // Вестн. дерматол. 1991. № 8. С. 47–50.
6. Боярова С. К. Особенности течения и совершенствование метода лечения хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2006.
7. Возианов А. Ф., Горпинченко И. И., Бойко Н. И. и др. Применение Простатилена при лечении больных с заболеваниями предстательной железы // Урол. и нефрол. 1991. № 6. С. 43–46.
8. Гвоздева О. В., Кузник Б. И. Опыт клинического применения Вилона в лечении диффузного токсического зоба // Дальневост. мед. журн. 2007. № 2. С. 123–125.
9. Глазников Л. А., Буйнов Л. Г., Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х. Применение Кортексина для повышения статокINETической устойчивости человека // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2. № 3. С. 91–98.
10. Говорин Н. В. Кортексин при болезни Альцгеймера // В сб.: Цитомедины. Чита, 1996. Вып. 2. С. 38–39.
11. Головкин В. И., Малинин В. В., Рыжак Г. А. Геронтологические аспекты биорегулирующей терапии заболеваний центральной нервной системы. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
12. Дегтярев А. А., Захаров В. Е., Фургал С. М. Результаты испытаний эффективности иммуномодуляторов в противозидемической практике // В кн.: Иммунокоррекция при инфекционной патологии. Л., 1988. С. 27–28.
13. Долгов Г. В., Цвелев Ю. В., Малинин В. В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2004.
14. Жиц М. З., Маюн Л. Б., Белозерцева Н. П. Применение тималина для профилактики ОРВИ и обострения ХНЗЛ у взрослых и детей // В кн.: Иммунокоррекция при инфекционной патологии. Л., 1988. С. 31–33.
15. Жук Е. А., Галенок В. А. Тимоген в лечении сахарного диабета // Тер. арх. 1996. № 10. С. 12–14.
16. Иозефсон С. А. Применение тималина и Эпиталамина в дородовой подготовке беременных с перенашиванием // В сб.: Матер. симп. «Пептидные биорегуляторы — цитомедины». СПб., 1992. С. 70–71.
17. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.
18. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.
19. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. и др. Суточные ритмы мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2004. Вып. 15. С. 200.
20. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005.
21. Кропотов Ю. Д., Чутко Л. С., Гринь-Яценко В. А. и др. Применение пептидных биорегуляторов в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2. № 2. С. 58–63.
22. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины. СПб.: Наука, 1998.
23. Кузник Б. И., Пинелис И. С., Хавинсон В. Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. СПб.: Эскулап, 1999.
24. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. и др. Влияние тималина на течение острых пневмоний у детей раннего возраста // Педиатрия. 1982. № 4. С. 22–25.

25. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. и др. Пептидные биорегуляторы. М.: Вуз. книга, 2004.
26. Кузник Б. И., Исакова Н. В., Ключерева Н. Н. и др. Влияние Вилона на состояние иммунитета и гемостаза у больных сахарным диабетом разного возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 106–115.
27. Максимов И. Б., Анисимова Г. В. Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.
28. Максимов И. Б., Мошетьева Л. К., Савостьянова С. А. Ретиналамин в комплексном лечении инволюционных центральных хориоретинальных дистрофий. СПб.: ИПК БИОНТ, 2006.
29. Максимов И. Б., Нероев В. В., Хавинсон В. Х., Трофимова С. В. Биорегулирующая терапия — новое направление в современной офтальмологии // Рос. мед. вестн. 2003. № 2. С. 17–20.
30. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996.
31. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Способ получения полипептидов: Патент РФ № 1218521 от 16.02.1993.
32. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Thymus-Gland preparation and method for producing same: Патент США US, № 5,070,076 от 03.12.1991.
33. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions: Патент США US, № 5,538,951 от 23.07.1996.
34. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000.
35. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Гречко А. Т., Жуков В. В. Способ получения препарата, обладающего восстанавливающей активностью при нарушении функции головного мозга: Патент РФ № 1298979 от 16.02.1993.
36. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Сидорова Н. Д., Горбачев А. Г., Исаева И. В., Чайка О. В., Константинов В. Л. Способ получения вещества, восстанавливающего функцию предстательной железы: Патент РФ № 1417244 от 02.03.1993.
37. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Сидорова Н. Д., Константинов В. Л., Чайка О. В., Говорова Н. Ф. Способ получения иммуностимулятора из тимуса: Патент РФ № 1112606 от 30.11.1994.
38. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Чайка О. В., Семенова В. И. Способ получения из животного сырья комплекса биологически активных полипептидов, нормализующих функции головного мозга, фармакологическая композиция и ее применение: Патент РФ № 2104702 от 20.02.1998.
39. Овденко А. Г., Малинин В. В., Спесивцев А. Ю. Клинико-иммунологическая эффективность Вилона у раненых с огнестрельным остеомиелитом конечностей // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8. № 2. С. 22–28.
40. Палава К. М. Использование Кортиксона в клинике // Успехи физиол. наук. 1994. Т. 25. № 4. С. 9.
41. Патеюк В. Г., Будажабон Г. Б., Кузник Б. И. и др. Тималин в лечении больных рожей // Клин. мед. 1987. № 7. С. 110–113.
42. Пинелис Ю. И., Малежик Л. П., Малежик М. С. Адаптационные возможности защитных систем организма при хроническом генерализованном пародонтите у людей пожилого возраста // Акад. журн. Западной Сибири. 2011. № 2. С. 36–37.
43. Рапопорт Ж. Ж., Маюв Л. Б. Дисрегуляция иммунитета при бронхиальной астме у детей // В кн.: Иммунодефициты и аллергия. М., 1996. С. 251–253.
44. Розенберг В. А., Корсаков С. В., Кузник Б. И., Кустовская Е. М. Применение Вилона в лечении онкопатологии у пожилых больных с неоперабельными формами рака // Дальневосточ. мед. журн. 2008. № 1. С. 80–82.
45. Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г. Пептидная регуляция функций мозга. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
46. Рыжак Г. А., Алехова Т. М., Бахидзе Е. В. Эффективность применения пептидного биорегулятора в хирургической практике // В сб.: Тезисы докл. II Рос. симпозиум по химии и биологии пептидов. СПб., 25–27 мая 2005 г. С. 106.
47. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова В. Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2003.
48. Стаховская Л. В., Мешкова К. С., Дадашева М. Н. и соавт. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Кортиксона в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта // Вестн. ВМА. 2012. № 1 (37). С. 238–244.
49. Ткачук В. Н., Горбачев А. Г., Хавинсон В. Х. Применение Простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урол. и нефрол. 1991. № 6. С. 40–43.
50. Трофимова С. В. Влияние биорегуляторов у лиц пожилого и старческого возраста с диабетической ретинопатией // Успехи геронтол. 2000. № 2. С. 119–121.
51. Трофимова С. В., Фихман О. З. Биорегулирующая терапия и качество жизни людей старшего поколения с нарушением функции зрения. СПб.: Falcon Crest, 2008.
52. Трофимова С. В., Хавинсон В. Х. Эффективность биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. 2001. № 3. С. 54–57.
53. Хавинсон В. Х. Тималин — регулятор гомеостаза // В кн.: Роль пептидных биорегуляторов (цитомединов) в регуляции гомеостаза. Л., 1987. С. 99–100.
54. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
55. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Экспериментальное и клиническое изучение нового иммунорегулирующего препарата — тималина // Воен.-мед. журн. 1982. № 5. С. 37–39.
56. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.
57. Хавинсон В. Х., Рыжак Г. А. Пептидный биорегулятор — тималин // Фармакотер. альманах. 2009. Вып. 2. С. 45–64.
58. Хавинсон В. Х., Трофимова С. В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
59. Хавинсон В. Х., Трофимова С. В. Биорегулирующая терапия — новое направление в лечении диабетической ретинопатии // Междунар. мед. журн. 2001. № 2. С. 91–93.
60. Хавинсон В. Х., Шутак Т. С. Применение Эпиталамина при инсулиннезависимом сахарном диабете. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.
61. Хавинсон В. Х., Даниличев В. Ф., Васильева Л. А. Отдаленные результаты применения Ретиналамина при пигментной периферической абiotрофии сетчатки (ППАС) // В сб.: Актуальные проблемы гериатрии. СПб.: СПбМАПО, 2001. С. 232–234.
62. Хавинсон В. Х., Кузник Б. И., Рыжак Г. А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 696–708.
63. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Рыжак Г. А. Средство, нормализующее функции головного мозга, и способ его получения: Патент РФ № 2302871 от 20.07.2007.
64. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Рыжак Г. А. Средство, обладающее геропротекторной активностью, и способ его получения: Патент РФ № 2302870 от 20.07.2007.
65. Хавинсон В. Х., Серый С. В., Малинин В. В. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью: Патент РФ № 080120 от 27.05.1997.
66. Хавинсон В. Х., Синакевич Н. В., Серый С. В. Тимоген. СПб.: МП «Типография профсоюзов», 1991.
67. Хавинсон В. Х., Хокканен В. М., Трофимова С. В. Пептидные биорегуляторы в лечении диабетической ретинопатии. СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.

68. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Сидорова Н. Д., Миранович Ю. А., Маслаков О. А., Константинов В. Л., Чайка О. В. Способ получения вещества, стимулирующего функцию сетчатки глаза: Патент РФ № 1436305 от 25.02.1993.
69. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Сидорова Н. Д., Константинов В. Л., Чайка О. В., Иванова В. А. Способ получения вещества, обладающего противоопухолевым действием: Патент РФ № 944191 от 12.03.1993.
70. Хавинсон В. Х., Серый С. В., Кожемякин А. Л., Валеев Р. И. Средство, обладающее тонизирующим действием на гладкую мускулатуру вен, мочевого пузыря и предстательной железы: Патент РФ № 2058780 от 27.04.1996.
71. Хавинсон В. Х., Серый С. В., Кожемякин А. Л., Валеев Р. И. Средство, восстанавливающее функцию сетчатой оболочки глаза: Патент РФ № 2073518 от 20.02.1997.
72. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Серый С. В., Малинин В. В. Средство, стимулирующее репаративные процессы, и способ его применения: Патент РФ № 2139085 от 23.06.1998.
73. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Семенова В. И., Чайка О. В., Рыжак Г. А. Способ получения из животного сырья комплекса биологически активных полипептидов, обладающих антиоксидантным и геропротекторным действием, фармакологическое средство и способ его применения: Патент РФ № 2163129 от 20.02.2001.
74. Харинцева С. В. Динамика зрительных функций в отдаленный период у больных с экссудативно-геморрагическими поражениями сетчатки при использовании Ретиналамина и Кортексина // Кубанский науч. мед. вестн. 2009. № 7 (112). С. 76–80.
75. Харинцева С. В. Применение Ретиналамина в комплексном лечении макулярного отека при диабетической ретинопатии // Вестн. Междунар. акад. наук экологии и безопасности жизнедеятельности. СПб., 2009. Т. 11. № 5. С. 61–65.
76. Харинцева С. В. Ретинопротекторная терапия диабетического макулярного отека у пожилых людей // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 3. С. 521–523.
77. Худзик Л. Б., Морозова Т. И., Ребров А. П. Эффективность иммунокорректирующей терапии цитомединами при инфильтративном туберкулезе легких // Казан. мед. журн. 1994. № 6. С. 412–417.
78. Чазов Е. И. Защитные системы организма как основа поиска и разработки новых оригинальных лекарственных средств // Вестн. РАМН. 2012. № 5. С. 6–7.
79. Шустов С. Б., Хавинсон В. Х., Шутак Т. С. и др. Влияние Эпиталамина на углеводный обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Клин. мед. 1998. № 9. С. 45–48.
80. Юшкова Т. А., Юшков В. В. Коррекция Тимогеном дисфункций иммунной системы при иммунобиологической несовместимости супружеских пар // В сб.: Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма: Матер. Междунар. симп. СПб.: Наука, 1996. С. 100–101.
81. Яковлев Г. М., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Дейгин В. И., Коротков А. М. Иммуностимулирующее средство «Тимоген»: Патент РФ № 1582393 от 01.04.1990.
82. Яськевич Л. С., Крутилина Н. И., Костецкая Т. В. и др. Применение пептидного биорегулятора в комплексном лечении онкологических больных пожилого возраста // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 97–100.
83. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23. Suppl. 3. P. 144.
84. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Karger, 2005.
85. Trofimova S. V., Khavinson V. Kh. Effect of Retinalamin and Cortexin on the development of age-related macular degeneration // 17th World Congress of the International Association of Gerontology. Vancouver, Canada. Abstr.: Gerontology. 2001. Vol. 47 (Suppl. 1). P. 430–431.
86. Trofimova S., Khavinson V. Kh. Application of retinalamin in exudative age-related macular degeneration // In: 4th International Symposium in Ocular pharmacology and pharmaceuticals – ISOPP, Seville, Spain, February 28th–March 3, 2002: Program and abstr. 2002. P. 7.
87. Trofimova S. V., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulators: a new approach for treating diabetic retinopathy // Acta ophthalmol. Scand. 2002. Vol. 80. № 4. P. 452.
88. Vitkovsky Y., Kuznik B., Solpov A., Magen E. Status of platelet-limphocyte aggregation in circulating blood of patients type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy // Isr. Med. Ass. J. 2008. № 10. P. 691–694.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 20–37

V. Kh. Khavinson^{1,2}, B. I. Kuznik³, G. A. Ryzhak¹

PEPTIDE BIOREGULATORS: THE NEW CLASS OF GEROPROTECTORS.

Message 2. Clinical studies results

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² I. P. Pavlov Institute of Physiology, . .RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034;

³ Chita State Medical Academy, 39-a ul. Gorkogo, Chita 672000; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

The review summarizes the results of long-term studies of the authors on the clinical efficacy of peptide bioregulators (Timalin, Thymogen, Vilon, Epithalamin, Prostatilen, Cortexin, Retinalamin) for the prevention of diseases and treatment of people of different age. Special attention is given to the analysis of the use of peptide bioregulators as geroprotectors.

Key words: peptide bioregulators, geroprotectors, age-related pathologies, aging

Б. И. Кузник^{1,2}, Н. С. Линькова², С. И. Тарновская², В. Х. Хавинсон^{2,3}

ЦИТОКИНЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ: ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ТРОМБОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литературы и собственных данных)

¹ Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39-а; e-mail: macadem@mail.chita.ru;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

В обзоре представлены разные аспекты участия системы цитокинов в развитии ряда заболеваний, ассоциированных с возрастом. На основе собственных данных и сведений литературы авторы доказывают возможную роль коротких пептидов в регуляции молекулярных механизмов гомеостаза в иммунной, сердечно-сосудистой, гемостатической и других систем организма. Установлено, что регуляторные пептиды реализуют свое геропротекторное влияние, воздействуя на экспрессию генов иммунных и провоспалительных цитокинов, а также γ -интерферона.

Ключевые слова: короткие пептиды, цитокины, иммунные клетки, старение

Общие представления о цитокинах. За последние три десятилетия накоплен значительный материал, свидетельствующий о непосредственной связи между системами врождённого и адаптивного иммунитета и гемостаза, осуществляемой через макрофаги, лейкоциты, тромбоциты, сосудистую стенку, комплемент, простагландины, лейкотриены и фибронектин [2, 3, 13, 14, 16, 20, 44, 80]. Особое место в этом списке занимают цитокины, одной из основных функций которых является взаимосвязь иммунокомпетентных клеток. Цитокины, по образному выражению М. А. Пальцева и соавт. [27], составляют «микроэндокринную систему». Они не только принимают участие в регуляции иммунного ответа и гемопоезе, но и оказывают выраженное влияние на самые различные функции организма [7, 14, 19, 27, 33, 35].

В настоящее время выявлено около 200 цитокинов. Все они объединяются следующими общими свойствами:

1) синтезируются в процессе реализации неспецифических механизмов защиты, или иммунного ответа;

2) проявляют, как и гормоны, свою активность при очень низких концентрациях (10^{-10} – 10^{-11} моль/литр);

3) служат медиаторами иммунного ответа и воспалительной реакции и обладают паракринной, аутокринной и эндокринной активностью;

4) действуют как факторы роста и факторы дифференциации разных клеток;

5) образуют разветвленную регуляторную сеть, в которой отдельные соединения проявляют синергическое или антагонистическое действие;

6) обладают полифункциональной активностью и перекрывающимися функциями, что обеспечивает высокую надежность действия указанных соединений;

7) не обладают антигенной специфичностью [7, 34].

Условно все цитокины можно разделить на четыре группы: 1) интерлейкины (*IL*); 2) интерфероны — *INF* (α , β , γ и ω); 3) гемопоэтические колониестимулирующие ростовые факторы; 4) факторы, тормозящие опухолевый рост, — фактор некроза опухолей (*TNF*) α и β , онкостатин М, лейкозингибирующий фактор и др. [7, 33].

Основное назначение интерлейкинов — обеспечение взаимосвязи отдельных клеток в процессе иммунного ответа. Отсюда и произошло их наименование. Однако в последующем было выяснено, что интерлейкины оказывают более широкий спектр действия. В настоящее время название «интерлейкин» присваивается вновь открытому медиатору лишь в том случае, если соблюдены следующие критерии: 1) молекулярное клонирование и экспрессия гена вновь открытого цитокина; 2) наличие уникальной нуклеотидной и соответствующей ей аминокислотной последовательности;

3) получение нейтрализующих моноклональных антител; 4) обязательная продукция клетками, принимающими участие в иммунном ответе; 5) наличие важной биологической функции в регуляции иммунного ответа, а также дополнительные свойства, не позволяющие дать обнаруженному соединению иное название [7, 35].

Цитокины синтезируются макрофагами, всеми видами лейкоцитов (преимущественно моноцитами и лимфоцитами, тромбоцитами эндотелиоцитами, фибробластами, эпителиальными и тучными клетками, а также разными клетками (глией, астроцитами) ЦНС). Большинство цитокинов, за исключением *IL-1* и *IL-4*, действуют, преимущественно, местно. Эффекты цитокинов выявляются практически во всех органах: красном костном мозге, печени, сосудах, ЦНС, эндокринной системе и т. д. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, и их действие проявляется на системном уровне.

Оказывая влияние на ЦНС, цитокины изменяют весь комплекс поведенческих реакций. При этом усиливается синтез многих гормонов и острофазных белков, происходят сдвиги в ионном составе плазмы и клеток, а также наступает экспрессия генов ростовых и дифференцировочных факторов.

По функциям цитокины принято разделять на четыре группы: 1) лимфоцитарные цитокины (*IL-2*, *IL-4*, *TGFβ*); 2) доиммунные цитокины (*TNF*, *IL-1*, *IL-6*, хемокины); 3) цитокины — регуляторы иммунного воспаления (*Ifγ*, *IL-5*, *IL-10*, *IL-12* и др.); 4) цитокины — факторы роста (*c-kit*-лиганд, *GM-CSF*, *G-CSF*, *IL-3*, *IL-7*, *IL-9*, *IL-11* и др.).

По основному механизму действия цитокины делят на пять групп: 1) ростовые факторы, контролирующие гемопоэз, в том числе продукцию иммунокомпетентных клеток; 2) провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию и активацию клеток, принимающих участие в развитии воспаления; 3) противовоспалительные цитокины, ограничивающие развитие инфекционного и воспалительного процесса; 4) иммунные цитокины, регулирующие течение клеточного и гуморального иммунитета; 5) эффекторные цитокины, обладающие противовирусным, цитотоксическим и другими эффектами [7, 34]. В отдельную группу можно выделить цитокины, проявляющие свойства лимфопоэтинов (большая часть интерлейкинов), эозинофилопоэтические цитокины (*IL-3*, *IL-5*, *GM-CSF*) и хемокины, или хемоаттрактанты (*IL-8*, *IL-16* и др.) [7].

Цитокины и продолжительность жизни.

Известно, что цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию продуцирующих их клеток. Уровень экспрессии цитокинов регулируется по механизму отрицательной обратной связи, опосредуемой простагландинами, кортикостероидными гормонами и механизмом саморегуляции. Регуляция экспрессии генов цитокинов контролируется *cis*-регуляторными элементами, локализованными в промоторе. Установлено, что в состав транскрипционного комплекса большинства интерлейкинов входят факторы *AP-1*, *GATA-3*, *Oct1/2*, *YY1*, *Ets1* и *NF-AT* [84].

В настоящее время неопровержимо доказано, что с возрастом значительно изменяется содержание многих цитокинов, играющих ключевую роль в механизме врожденного и адаптивного иммунитета [38]. В частности, установлено, что по мере старения человека существенно падает продукция *IL-2*, секретируемого, преимущественно, митоген- или антигенактивированными *T*-хелперами первого клона (*Th₁*). Уменьшение уровня *IL-2* в ответ на стимуляцию приводит к тому, что у пожилых и старых людей снижается функциональная активность *T*-клеток, макрофагов, натуральных киллеров (*NK*) и, как следствие, ухудшается противовирусная, противобактериальная и противоопухолевая защита организма [84].

Следует отметить, что *IL-2* является стимулятором синтеза *IFNγ* цитотоксическими лимфоцитами и *NK*-клетками. Более того, *NK*-клетки начинают особенно интенсивно продуцировать *IFNγ* лишь после взаимодействия с раковыми или зараженными вирусами клетками, и этот эффект усиливается *IL-12*. Между тем, как показали исследования ряда авторов [38, 67, 68], концентрация *IL-2* и *IL-12* у пожилых людей значительно падает.

У взрослых больных бронхиальной астмой, по сравнению с детьми, снижено содержание *IL-5*, что является крайне неблагоприятным фактором для предотвращения и подавления аллергических реакций, а также течения местных воспалительных процессов [12].

Известно, что уровень цитокинов в крови зависит от интенсивности иммунного ответа, возникающего под влиянием разных чужеродных и собственных антигенов организма. К старости число антигенов, воздействующих на наш организм, неуклонно возрастает, что должно сказаться и на содержании цитокинов [43]. Следовательно, сниженная в старости реакция со стороны провоспалительных

тельных цитокинов в ответ на действие антигенов является неблагоприятной, способной приводить к развитию патологических состояний и даже летальному исходу.

Согласно данным И. Я. Сукмановой и др. [38], концентрация провоспалительных цитокинов $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$ у старых людей значительно увеличена. К. Nager и соавт. [66] еще в 1996 г. при обследовании здоровых испытуемых 23–87 лет выявили линейную корреляцию между уровнем $IL-6$ и сроком жизни человека: чем выше в крови была концентрация $IL-6$, тем меньше оказалась продолжительность жизни. При этом за один год жизни содержание $IL-6$ возрастало в среднем на 0,016 пкг/мл крови. Вместе с тем, линейно связанными с уровнем $IL-6$ оказались лишь фибриноген, α_2 -макроглобулин и D -димер, что свидетельствует о значительном усилении внутрисосудистого свёртывания крови и торможении фибринолиза. У старых людей в период отсутствия патологического процесса уровень $TNF\alpha$ значительно повышен [12]. При этом у лиц старше 60 лет отмечается неадекватная реакция со стороны провоспалительных цитокинов на действие патогенных раздражителей. Их концентрация при этом повышается незначительно. Более того, с возрастом у доноров отмечается снижение стимулированными LPS мононуклеарами продукции $TNF\beta$, $IL-1\beta$, $IL-6$ и $IL-17$ [31, 73]. Аналогичные сведения получены J. Nuugen и соавт. (2010) на 17 молодых (21–32 года) и 17 пожилых и старых (66–89 лет) людях [86]. Установлено, что у лиц старше 60 лет, по сравнению с молодыми, снижена выработка $IL-6$ и $TNF\alpha$, а также ослаблена экспрессия $TLR-1$ моноцитами. Наконец, M. Hartford и соавт. [69] указывают, что в отдалённом периоде после острого коронарного синдрома существует тесная связь между уровнем $IL-18$, общей летальностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Из представленных данных можно прийти к заключению, что у пожилых людей и лиц старческого возраста исходный уровень провоспалительных цитокинов повышен, тогда как их стимулированная выработка значительно ослаблена.

Не подлежит сомнению, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в пожилом и старческом возрасте является приспособительной реакцией, направленной на активацию иммунитета и борьбу с заболеваниями, преследующими людей пожилого и старческого возраста. Однако эта реакция имеет и обратную сторону медали. Все без исключения провоспалительные

цитокины значительно усиливают процесс свёртывания крови и тормозят фибринолиз [2, 3, 13, 14, 20, 22, 60, 65], что при наличии предрасполагающих факторов (атеросклероз, патология сердечно-сосудистой системы, тромбофилии) неминуемо приводит к возникновению тромбоэмболических заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Существенные изменения в процессе старения претерпевает концентрация $IFN\gamma$, синтезируемого, в основном, цитотоксическими $CD8^+$ лимфоцитами, стимулированными антигенами или митогенами, а также NK -клетками ($CD3^+CD16^+$ и $CD3^-CD16^+$). В ранней фазе инфекционного процесса $IFN\gamma$ практически отсутствует или содержится в незначительной концентрации. Образование $IFN\gamma$ и его секреция наступают лишь после повторной встречи предварительно сенсibilизированных лимфоцитов с антигеном. Этот цитокин способен непосредственно оказывать влияние на инфекционный агент. Его действие осуществляется, главным образом, через моноциты, макрофаги, NK -лимфоциты, которые он стимулирует. Кроме того, $IFN\gamma$ повышает выработку антител, а также приводит к образованию и секреции провоспалительных цитокинов. $IFN\gamma$ способен резко повышать проницаемость сосудов для макромолекул, а в комплексе с $TNF\alpha$ — индуцировать образование и секрецию хемокинов, обеспечивающих хемотаксис лейкоцитов [8, 52, 53, 71].

С возрастом в крови у людей образование стимулированными митогеном мононуклеарами $IFN\gamma$ снижается [31, 38]. Более того, F. Caytanot и соавт. [56] показали, что у ночного примата (*Microcebus murinus*) уровень $IFN\gamma$ коррелирует с продолжительностью жизни животных. На основании проведенных экспериментов авторы приходят к сенсационному выводу, что концентрация $IFN\gamma$ в плазме может «предсказывать» срок жизни приматов.

Цитокины и сердечно-сосудистая патология. За последние годы цитокинам придается чрезвычайно важное значение в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф. В частности, установлено, что повышение уровня $IL-1$, $IL-12$, $IL-18$ и $IFN\gamma$ у экспериментальных животных способствует прогрессивному развитию атеросклероза, тогда как блокада указанных цитокинов снижает выраженность проявлений атеросклеротических изменений на 15–69% [47]. Более того, провоспалительные цитокины $IL-1$ и $TNF\alpha$ увеличивают продукцию белка $MCP-1$ (*monocyte chemoattractant protein-1*), вызывающего мигра-

цию моноцитов в интиму и, тем самым, являющегося мощным активатором развития атеросклероза [82]. Напомним, кстати, что все указанные без исключения цитокины способствуют экспрессии тканевого фактора (*TF*) и фактора Виллебранда (*vWF*), а также ингибируют фибринолиз [2, 3, 13, 14, 49, 60, 61, 80], стимулируя, тем самым, возникновение тромботических осложнений.

Особенно важную роль в развитии атеросклероза играют *IL-1 β* и *TNF α* , являющиеся основными стимуляторами физиологического и, особенно, патологического ангиогенеза. Уровень мРНК *IL-1 β* в зонах, пораженных атеросклерозом, значительно возрастает. Окисленные (модифицированные) ЛПНП вызывают увеличение уровня *IL-1 β* в человеческих макрофагах в 6–10 раз. Предполагается, что такая же реакция возникает и со стороны эндотелиальных клеток. Более того, инфильтрирующие бляшку *Th₁* способны секретировать *IL-2*, *IL-12*, *IL-18*, *TNF α* и β , *IFN γ* и другие провоспалительные цитокины [51]. Кроме того, *IFN γ* и *IL-18* могут синтезировать и секретировать *NK* и *TNK*, а также стимулированные клетки гладких мышц. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем *C*-реактивного белка (*CRP*), *IL-1 α* , *IL-8*, *TNF α* и толщиной комплекса интима-медиа, что свидетельствует о раннем включении воспалительного процесса (а следовательно, и провоспалительных цитокинов) в формирование атеросклеротических бляшек [45]. Все перечисленные цитокины приводят к активации других повреждающих клеток (нейтрофилов, *CD8⁺*) и, тем самым, увеличивают сосудистое воспаление и развитие атеросклероза [67].

Важная роль в развитии атеросклероза, атероматоза и инфаркта миокарда отводится *IL-6*. Повышение его концентрации (более 3,2 пг/мл) более чем в 2 раза увеличивает риск летального исхода при сердечно-сосудистых катастрофах [70].

По всей видимости, провоспалительные цитокины, усиливающие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, процесс свёртывания крови и тормозящие фибринолиз, служат независимыми предикторами сердечно-сосудистых катастроф. В частности, М. Hartford и соавт. [69] оценивали связь уровня провоспалительного цитокина *IL-18* в первый день госпитализации больных с острым коронарным синдромом с риском в ближайшем (3 мес) и отдалённом (7,6 года) периодах наблюдения развития инфаркта миокарда и летальных исходов [69]. Установлено, что в отдалённом периоде выявляется тесная связь между исходным уровнем

IL-18 и общей летальностью, а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. К сказанному следует добавить, что под воздействием *IL-18* резко возрастает продукция провоспалительных цитокинов — *TNF α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*, а также иммунного цитокина *IL-2* [67], способствующих усилению сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и приводящих к развитию тромботических осложнений.

Блокада рецепторов или нокаут соответствующих генов *IFN γ* или *TNF α* значительно уменьшает проявления атеросклероза у подопытных мышей [67, 91]. В то же время, блокада или удаление *IL-10* и *TGF β* приводит к усилению развития атеросклероза и атеротромбоза. Из этих экспериментов можно сделать заключение, что противовоспалительные цитокины препятствуют образованию атеросклеротических бляшек [63].

Безусловно, увеличение уровня провоспалительных цитокинов свидетельствует о наличии латентно протекающего воспалительного процесса непосредственно в кровеносных сосудах. Окисленные липопротеиды усиливают индукцию адгезивных молекул и высвобождение провоспалительных цитокинов из эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Так как в бляшках находятся макрофаги и моноциты, то особенно усиленно при этом в них концентрируется *TNF α* , способствующий активации *T*-лимфоцитов и одновременно вызывающий апоптоз окружающих клеток. Введение прямых антикоагулянтов на протяжении длительного времени ингибирует проникновение моноцитов в стенку сосуда и препятствует развитию бляшки [85].

В атеросклеротической бляшке, начиная с самых ранних стадий, накапливаются *T*-хелперы 1-го типа (*Th₁*), число которых значительно преобладает над *Th₂*, *T_c* (*CD8⁺*) и *NK*-клетками. Каждая из популяций и субпопуляций лимфоцитов вносит свой вклад в механизм развития атеросклероза. *Th₁* и дендритные клетки экспрессируют *IFN γ* и другие провоспалительные цитокины, а также *IL-2*, благодаря чему развивается проатерогенный иммунный ответ. При этом число *Th₂*, синтезирующих противовоспалительные цитокины, падает [28]. Моноциты встречаются на всем протяжении фиброзной покрышки, в то время как *T*-лимфоциты располагаются в ее краевых отделах [5, 46]. Макрофаги, в том числе дендритные клетки, экспрессируя *HLA-II* и взаимодействуя с *T*-лимфоцитами, приводят к активации иммунного ответа [83, 89]. Обнаруженные изменения, по-

видимому, являются результатом действия инфекции, а также отложения ЛПНП [28].

Популяция макрофагов в очаге атеросклеротического поражения неоднородна и состоит из трех субпопуляций: 1) пенные клетки, в которых, как известно, экспрессия цитокинов подавлена; 2) макрофаги, тесно контактирующие с лимфоцитами и участвующие в продукции *IL-1*, *TNF α* ; 3) макрофаги, синтезирующие только *TNF α* . *CD4⁺* лимфоциты, контактируя с ЛПНП и ЛПОНП, становятся «проатерогенными» [88] и активируют *CD8⁺*-клетки, способствуя, тем самым, воспалительному процессу в сосудистой стенке. В атеросклеротической бляшке содержатся и *B*-лимфоциты. Последние активируются *T*-клетками через взаимодействие с *CD40L*. Содержащиеся в атероматозной бляшке *B*-клетки способны переходить в плазмацинты и продуцировать *IgG*.

У мужчин без острого коронарного синдрома в нестабильных атеросклеротических бляшках коронарных артерий содержится повышенная концентрация *IL-6* и *IL-8*, *IL-18* моноцитарного хемотаксического белка (*MCP-1*) и эндотелиально-моноцитарного активирующего полипептида (*EMAP-II*). В нестабильных бляшках увеличено содержание *ММР-7* и *ММР-9* и одновременно снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ *ТИМР-1*. На более ранних стадиях формирования стабильных атеросклеротических бляшек в них содержится высокая концентрация *IL-1* и *TNF α* , а также *ММР-3*, и снижен уровень *ТИМР-1*. В нестабильных бляшках липидного типа отмечено повышение уровня *IL-6* и *IL-8*, *МCP-1*, *ММР-7*, тогда как в нестабильных бляшках некротического типа выявляется усиление деструктивной активности, связанной с наличием *TNF α* и снижением *ТИМР-1* [4, 29, 30, 69, 91].

В зрелой атеросклеротической бляшке макрофаги и моноциты продуцируют более 100 биологически активных соединений, в том числе *IL-1*, *TNF α* , эритропоэтин, инсулиноподобный фактор роста, митогенный фактор тромбоцитов, АКТГ [64]. В атеросклеротических бляшках выявлены *МCP4/CCL13*, *MIP1a/CCL3*, *MIP1b/CCL4*, *RANTES/CCL5*, *PARC/CCL18*, *IL-8/CXCL8*, *IP10/CXCL10*, *MIG/CXCL9* и другие хемокины.

Большое значение в развитии сердечно-сосудистой патологии, в том числе атеросклероза, принадлежит таким хемокинам, как *CXCL16* и *GRO α* , источниками которых являются макрофаги, дендритные и эндотелиальные клетки, а также

клетки гладкомышечных волокон. Эти хемокины экспрессируются в участках гладкомышечных поражений. Один из них — *CXCL16* — привлекает *T*-лимфоциты в зоны воспаления и способствует включению в интиму модифицированных окисленных ЛПНП, усиливает хемотаксис и адгезию эндотелиоцитов, значительно индуцирует ангиогенез, приводит к образованию пенных клеток, активно включается в воспаление и накопление холестерина [93]. Другой хемокин — *GRO α* , продуцируемый эндотелиоцитами и макрофагами, блокирует способность моноцитов к адгезии и хемотаксису, благодаря чему уменьшается участие этих клеток в воспалении. В то же время, *GRO α* является «медиатором атеросклероза», ибо он способствует дестабилизации бляшки и накоплению в ней жиров, усиливает выделение *ММР* из гладкомышечных клеток, участвуя, таким образом, в деградации внутриклеточного матрикса [55]. В поврежденных и неповрежденных атеросклеротическим процессом участках интимы аорты определяется *MIG*, *I-309*, *SDF-1*, *MCP-3* и *IL-13*. В большинстве случаев в атеросклеротических бляшках обнаружена повышенная экспрессия *MCP-1*, *MIP-1 β* , *I-TAC*, *MCP-2*, *RANTES* и *TGF β* , в меньшем числе случаев — *SDF-1* и *MCP-3* [23]. Всё это свидетельствует о том, что концентрация провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул в развивающейся атеросклеротической бляшке претерпевает фазные изменения.

Связывание *Mac-1* с *CpI β* или фибриногеном, взаимодействующим с *CpII β /III α* , может усиливать провоспалительное повреждающее действие тромбоцитов на сосуды и таким образом способствовать атеротромбозу [90]. Эта реакция, по всей видимости, усиливается при воздействии на моноциты и нейтрофилы хемокинов — *MCP-1* и *IL-8*. При расщеплении фибриногена плазмином миграция моноцитарных клеток значительно усиливается [24].

Важнейшим фактором жирового перерождения артериальной стенки является цитокин из семейства аларминов — *HMGB1* (*High-mobility group box chromosomal protein 1*), усиленно выделяемый моноцитами и макрофагами и поддерживающий хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке. Этот цитокин содержится практически во всех ядерных клетках. Находясь внутри ядра, *HMGB1* участвует в стабилизации нуклеосом и регулирует экспрессию генов [25]. Одним из свойств *HMGB1* является способность связывать гепарин, что свидетельствует о его участии в про-

цессе гемостаза. Роль HMGB1 в атеросклеротическом процессе может быть связана со стимуляцией эндотелиоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины, усиливающие экспрессию адгезивных молекул. Одновременно при этом падает уровень тромбомодулина, являющегося ингибитором HMGB1, что, наряду с возрастанием экспрессии TF, способствует развитию гиперкоагуляции и тромботических осложнений [49].

Установлено, что свободный (внеклеточный) HMGB1 участвует во всех фазах воспаления, начиная от повреждения и кончая репарацией тканей. Он активирует эндотелиальные клетки, а также их предшественники. При этом повышается экспрессия адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1 и одновременно возрастает выделение провоспалительных цитокинов, что сопровождается адгезией моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, а возможно, и тромбоцитов на воспалённом эндотелии [92].

Сильнейшим активатором нейтрофилов является провоспалительный цитокин — хемокин IL-8, способный связываться с протеогликанами на апикальной поверхности эндотелия. Более того, E-селектин обеспечивает адгезию нейтрофилов к стимулированному эндотелию и, тем самым, подготавливает полинуклеары к последующей активации IL-8, который соединяется со своим рецептором на поверхностном слое сосудов [7, 38].

Особо следует остановиться на роли секреторной фосфолипазы A_2 (sFA_2) в механизме развития атеросклероза. Известно, что sFA_2 гидролизует не только мембранные фосфолипиды, но и липопротеиды, освобождая свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, являющиеся предшественниками таких провоспалительных медиаторов, как простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, а также PAF. Под воздействием провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF α) резко повышается экспрессия sFA_2 в атеросклеротических бляшках. В эндотелиальных клетках sFA_2 увеличивает экспрессию хемокинов и адгезивных молекул, усиливая, тем самым, дисфункцию эндотелия. Кроме того, действие sFA_2 как агента, способствующего развитию атеросклероза, направлено на подавление активности параоксоназы.

В настоящее время выдвинута цитокиновая теория развития атеросклероза. Заключается она в следующем: липопротеиды, проникшие в интиму, под воздействием эндотелиальных клеток подвергаются незначительной модификации. Вместе с тем, интиму инфильтрируют моноциты/макрофаги, индуцирующие свободные радикалы, что

приводит к дальнейшей модификации липопротеидов с образованием модифицированных ЛПНП (мЛПНП). Под воздействием последних, макрофаги усиленно синтезируют и секретируют IL-1 β , осуществляющий аутокринную регуляцию экспрессии хемоаттрактантов, что приводит к накоплению в этих зонах моноцитов и лимфоцитов. Кроме того, IL-1 β стимулирует пролиферацию клеток эндотелия с последующим нарушением плотных между ними контактов. Под влиянием IL-18 усиливается синтез и секреция IL-6, IL-8, адгезивной молекулы ICAM-1, металлопротеиназ, разрушающих межклеточный матрикс, а также ингибируется возрастная инволюция тимуса [6, 37, 69].

Оригинальную точку зрения на механизм возникновения атеросклероза и роль в этом процессе воспалительной реакции высказывает В. Н. Титов [39]. Он считает, что на современную теорию атеросклероза необходимо взглянуть трезвыми глазами и признать её несостоятельность. Согласно взгляду автора, атеросклероз — нарушение функций каждой из клеток *in vivo* при синтезе эйкозаноидов (простагличина, тромбоксанов и лейкотриенов) не из арахидоновой эссенциальнополиеновой жирной кислоты, а из афизиологичной эндогенной дигомо- γ -линоеновой жирной кислоты. Кроме того, на развитие атеросклероза оказывает влияние и изменение состава фосфолипидов плазматических мембран. При этом избыток насыщенных жирных кислот и триглицеридов в ЛПНП не позволяет белку apo-B-100 принять физиологическую конформацию и экспрессировать на мембрану apo-B-100 лиганд, благодаря чему липопротеиды в крови становятся биологическим «мусором» и нарушают функцию чистоты межклеточной среды. Весь мусор после физиологической денатурации пероксидным окислением эндотелий путём трансцитоза отправляет в интиму артерий. Автор считает, что интима является пучком сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистой клеточной среды. Однако макрофаги интимы (клетки-мусорщики) не содержат в лизосомах кислых эстераз, и при утилизации липопротеидов все переносимые ими эссенциальные полиеновые жирные кислоты отлагаются в интиму и вызывают её деструкцию и воспаление. Следовательно, основу атеросклероза составляет нарушение функции внешнего питания (экзотрофия), а атероматоз — это нарушение функции поддержания чистоты межклеточной среды, и патогенетические механизмы их абсолютно различны. Атеросклероз — болезнь конформации и патологической компен-

сации, а атероматоз — патологический процесс утилизации биологического «мусора» в интимае.

Разумеется, выдвигаемая В. Н. Титовым гипотеза патогенеза атеросклероза требует тщательной проверки и получения новых фактов, доказывающих её право на жизнь.

Регуляторные пептиды и цитокины. Многочисленными исследованиями, проведенными в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, установлено, что короткие пептиды (КП), сконструированные на основе изучения аминокислотного состава комплекса полипептидов, выделенных из вилочковой железы и эпифиза, способны модулировать течение иммунных реакций, а также значительно увеличивать среднюю и максимальную продолжительность жизни экспериментальных животных [1, 50, 74, 75, 76]. Показано, что КП способны нормализовать экспрессию генов белков теплового шока у человека и животных при стрессовых и патологических состояниях [18, 21, 78, 81]. Влияние КП на экспрессию белков теплового шока лежит в основе их противовоспалительного влияния. Кроме того, геропротекторное действие КП обусловлено их способностью тканеспецифически стимулировать пролиферацию и дифференциацию и подавлять апоптоз клеток [40–42]. Однако только этим объяснить геропротекторное действие КП не представляется возможным. Установлено, что КП оказывают нормализующее влияние на экспрессию генов оксидативного стресса. Установлено, что дипептид вилон (*Lys–Glu*) стимулировал экспрессию гена *c-fos* в нейронах гипоталамуса крыс [1, 50]. Поскольку ген *c-fos* и соответствующий белковый продукт активируют-

ся в ответ на стресс, полученный результат свидетельствует о способности вилон индуцировать приспособительные реакции при стрессорных воздействиях на организм. Кроме того, под действием тетрапептида эпиталона (*Ala–Glu–Asp–Gly*) было отмечено увеличение экспрессии белка *c-fos* в эпифизе крыс [1, 50], что указывает на общность регуляторных механизмов КП.

За последние годы показано, что регуляторные пептиды способны также влиять на состояние генома, обуславливающего синтез разных цитокинов. Одним из таких соединений является эпиталон. Иммуномодулирующее и геропротекторное действие эпиталона отчасти может быть обусловлено воздействием на комплекс генов, регулирующих синтез иммунных, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, восстанавливая, тем самым, функциональную активность клеток. Было высказано предположение, что ди-, три-, тетрапептиды связываются с ДНК в промоторной зоне генов [77]. Не исключено, что эпиталон, проникая в ядро и ядрышко клетки [62], связывается с последовательностями *ATTTС*, *GTТТС*, *ATТТG*, а вилон — с *GCAG*. Установлено, что вилон и эпиталон увеличивают экспрессию гена *IL-2* [76].

Нами из базы данных GenBank [54] были взяты нуклеиновые последовательности мРНК указанных цитокинов (таблица) и определена локализация комплементарных эпиталону сайтов связывания в промоторных участках генов цитокинов *IL-2*, *IL-5*. Следовательно, эпиталон связывается с генами интерлейкинов в регуляторной области и активирует экспрессию гена или выступает в качестве кофактора в процессе транскрипции генов.

Возможные сайты связывания эпиталона в промоторных участках генов разных цитокинов

мРНК	Последовательность (5'→3')
<i>IL-2</i> (NM_000586.3)	1 <i>agttccctat cactctcttt atcactact cacagtaacc tcaactctcg ccacaatgta</i> 61 <i>caggatgcaa ctctgtctt gcattgcact aagctttgca ctgtcaaca acag</i>
<i>IL-5</i> (NM_000879.2)	1 <i>atgcactttc ttgccaag gcaaacgcag aacgttcag agccatgagg atgtctctgc</i> 61 <i>atttgagttt gctagctctt ggagctgct acgtgtatgc c</i>
<i>IL-1α</i> (NM_000575.3)	1 <i>agctccagc cagagaggga gtcatttc at tggcgtttga gtcagccaag</i>
<i>IL-6</i> (NM_000600.3)	1 <i>aatattagag tctcaacccc caataaatat aggactggag atgtctgagg ctcatctgc</i> 61 <i>cctcgagccc accgggaacg aaagagaagc tctatctccc ctccaggagc ccagctatga</i> 121 <i>actctctctc cacaagcgc ttcggtcag ttgccttctc cctggggctg ctctgggtg</i> 181 <i>tgctgtctgc ctccctgcc cca</i>
<i>IL-17α</i> (NM_002190.2)	1 <i>gcaggcaaaa actcatccat cccagttga ttggaagaaa caacg</i>
<i>TNFα</i> (NM_000594.2)	1 <i>ctccctcagc aaggacagca gaggaccagc taagaggag agaagcaact acagacccc</i> 61 <i>cctgaaaaca accctcagac gccacatccc ctgacaagct gccaggcagg ttctctct</i> 121 <i>ctcacatact gaccacagge tccacctct cteccctgga aaggacacc</i>
<i>IFNγ</i> (NM_000619.2)	1 <i>cacattgttc tgatcatctg aagatcagct attagaagag aaagatcagt taagtccttt</i> 61 <i>ggacctgac agcttgatac aagaactact gatttc aact tctttgctt aattctctg</i> 121 <i>gaaacg</i>

В итоге, наблюдается увеличение экспрессии интерлейкинов и восстановление иммунитета.

Домены факторов транскрипции, взаимодействующих с ДНК, обладают α -спиральной структурой. При образовании вторичной структуры (α -спирали) белковой молекулы один виток спирали приходится на 3,61 остатка, то есть КП является минимальным фрагментом, в котором может реализоваться α -спиральная структура. В физиологических условиях расстояние между первым и последним атомами углерода основной цепи эпиталона равно 5.43 Å, что точно соответствует шагу α -спирали в молекуле белка [77]. Следовательно, тетрапептид эпиталон может взаимодействовать с большой бороздкой ДНК аналогично транскрипционным факторам.

Известно, что *IL-2* выделяется, преимущественно, антигенактивированными Th_1 , Th_0 и *NK*-клетками. На долю $CD4^+$ приходится 90% клеток-продуцентов *IL-2*, тогда как на долю $CD8^+$ — менее 10%. *IL-2* является стимулятором роста всех видов *T*-лимфоцитов, но особенно цитотоксических *T*-клеток. *IL-2* не только способствует пролиферации *T*-лимфоцитов, но и приводит к выделению Th_1 и макрофагами *IFN γ* , а также вызывает экспрессию протоонкогенов [80]. Рецепторы к *IL-2* обнаружены на *Th*, макрофагах, *B*-лимфоцитах, *NK*-клетках и тромбоцитах. *IL-2* может стимулировать дифференциацию цитотоксических *T*-клеток только при наличии дополнительных факторов, таких как *IL-4*, *IL-6*, *IL-7* и *IL-12* [52].

Одной из важнейших функций *IL-2* является стимуляция *NK*-клеток, которым присуще неспецифическое цитотоксическое действие, в том числе и на опухолевые клетки. Под воздействием *IL-2* усиливаются пролиферация и дифференциация *B*-лимфоцитов, а также синтез и секреция *IgM*, *IgG* и *IgA* [7, 58]. *IL-2* воздействует на моноциты, усиливая генерацию основных форм кислорода, а также его пероксидов. Кроме того, он принимает участие в гемопоэзе, стимулируя образование эозинофилов и тромбоцитов, но одновременно подавляет эритроидные и миелоидные островки кроветворения. При длительном применении *IL-2* у человека возникает эозинофилия и кратковременная лимфопения, сменяющаяся резким лимфоцитозом. Последнее обусловлено увеличением в крови активированных *NK*-лимфоцитов (*LAC*), обладающих способностью спонтанно убивать раковые и другие чужеродные для организма клетки. При

этом нормальные клетки остаются неповрежденными [33].

Механизм действия *IL-2* на злокачественный рост пока еще недостаточно изучен. Безусловно, он не сводится только к стимуляции макрофагов и цитотоксических *T*-лимфоцитов. Под влиянием *IL-2* в 8–10 раз ускоряется пролиферация и в 5–10 раз — противоопухолевое действие *NK*-клеток. Кроме того, в этой реакции задействованы также Th_1 и Th_2 . Противоопухолевое действие *IL-2* связано с участием других цитокинов, образующихся в результате повышения концентрации *IL-2*. Не исключено, что *IL-2* оказывает при ряде опухолей прямое влияние на негемопоэтические ткани, а также уменьшает экспрессию адгезивных молекул, что препятствует метастазированию раковых клеток.

Благодаря широкому спектру действия, *IL-2* увеличивает содержание многих цитокинов, в том числе *IL-3*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-18*, *TNF α* , *IFN γ* [52, 55].

Представленные данные свидетельствуют о чрезвычайно разнообразных функциях, осуществляемых *IL-2*. Нет ничего удивительного в том, что КП, усиливающие экспрессию гена *IL-2*, препятствуют развитию многих патологических процессов, что является одним из механизмов их гетеропротекторного действия.

Особого внимания заслуживает функция *IL-5*, усиливающего рост и пролиферацию не только эозинофилов и базофилов, но и тимоцитов. При его непосредственном воздействии *B*-лимфоциты переходят в плазматические клетки, усиленно продуцирующие *IgM*. Основное значение *IL-5* сводится к участию в аллергическом воспалении. Под его воздействием возрастает синтез сывороточного *IgA*. Стимулируя выработку секреторного *IgA*, *IL-5* обеспечивает местную защиту слизистой оболочки. В меньшей степени *IL-5* влияет на синтез и секрецию *IgE*. Способность *IL-5* поддерживать пролиферацию *B*-лимфоцитов реализуется на более поздних стадиях активации, чем действие *IL-1* и *IL-4*, и осуществляется совместно с *IL-2*. Если одновременно с *IL-5* вводить *IL-4*, то влияние первого усиливается в 2–3 раза [52].

Под воздействием *IL-5* в эозинофилах повышается продукция лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов. С помощью указанных механизмов *IL-5* способствует вовлечению эозинофилов в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту.

Таким образом, эпителин может обладать молекулярным механизмом действия, аналогичным транскрипционным факторам цитокинов, и во многом дублировать их биологические эффекты. Стимулируя синтез цитокинов, эпителин активирует функцию Th_1 и Th_2 у лиц старше 60 лет и, тем самым, влияет на клеточный и гуморальный иммунитет. Усиление экспрессии генов, контролирующих синтез $IL-2$, должно приводить к возрастанию активности NK -лимфоцитов и *цитотоксических Т-лимфоцитов*, обеспечивающих противоопухолевую защиту организма.

Но дело заключается не только в этом. Известно, что в пожилом и старческом возрасте развивается гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз [9–11, 14, 17]. Особенно сильно эти сдвиги наблюдаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, являющихся основной причиной смертности во всем мире. Согласно Бюллетеню ВОЗ, в Европе в 49% случаев сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти, а в 30% — причиной преждевременной смерти в возрасте до 65 лет. В России в структуре смертности на долю ИБС приходится 48,6% и мозгового инсульта — 41,1% [26, 36].

Вместе с тем, установлено, что существует тесная связь между системами иммунитета и гемостаза. Более того, врожденный и адаптивный иммунитет совместно с системой гемостаза образуют единую гуморальную защитную систему организма [3, 15, 80]. При этом связующими молекулами, объединяющими иммунитет и гемостаз, являются цитокины. Нормализация деятельности иммунной системы должна способствовать ликвидации гиперкоагуляционных сдвигов, а также приводить к стимуляции фибринолиза, что должно сопровождаться снижением смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и способствовать увеличению сроков жизни.

Таким образом, эпителин, проникая в ядро и ядрышко клетки, может регулировать экспрессию генов $IL-2$ и $IL-5$ по механизму, характерному для транскрипционных факторов. В результате, запускается каскад молекулярно-клеточных реакций, приводящих к дифференциации и пролиферации лимфоцитов, что, в свою очередь, сопровождается усилением противоопухолевой и иммуномодулирующей активности.

Но на этом геропротекторное действие КП не ограничивается. В результате наших исследований определена локализация комплементарных вилонов и эпителину сайтов связывания в промоторных

участках генов цитокинов $TNF\alpha$, $IL-1\alpha$, $IL-6$ и $IL-17$. Следовательно, эпителин и вилоны связываются с промоторными зонами генов цитокинов и активируют экспрессию гена или выступают в качестве кофактора в процессе транскрипции ДНК.

Какова же связь между полученными нами данными и геропротекторными свойствами КП? На этот вопрос можно дать ответ, лишь более подробно остановившись на функции исследуемых провоспалительных цитокинов.

$IL-1$ секретируется при антигенной стимуляции моноцитами, макрофагами, белыми отростчатыми эпидермоцитами, дендритными клетками, кератиноцитами, мозговыми астроцитами и микроглией, эндотелиальными, эпителиальными, мезотелиальными клетками, фибробластами, NK -лимфоцитами, нейтрофилами, B -лимфоцитами, гладкомышечными клетками, интерстициальными клетками и сустентоцитами и др. Все клетки, в которых образуется этот цитокин, отвечают его продукцией и секрецией на действие инфекционных и воспалительных агентов, микробных токсинов, разнообразных цитокинов, активных фрагментов комплемента, некоторых активированных факторов свертывания крови и других [7, 32, 33]. По образному выражению А. Bellau, $IL-1$ — это «семья молекул на все случаи жизни». $IL-1$ подразделяется на две фракции — α и β , являющиеся продуктами разных генов, но имеющие сходные биологические свойства. Практически весь $IL-1\alpha$ остается внутри клетки или связывается с мембраной. Установлено, что у данного цитокина существует не менее 50 разных функций, а мишенями служат клетки практически всех органов и тканей. Влияние $IL-1$, в основном, направлено на Th_1 , хотя он способен стимулировать Th_2 и B -лимфоциты [59]. Действуя на клетки печени, он индуцирует образование острофазных белков [79, 80]. Кроме того, он ускоряет васкулогенез после повреждения сосудов. Наконец, $IL-1$ увеличивает количество циркулирующего оксида азота. Последний, как известно, принимает участие в регуляции кровяного давления, способствует дезагрегации тромбоцитов и усиливает фибринолиз. Все это говорит о том, что $IL-1$ стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей.

Длительная стимуляция клеток эндотелия $IL-1\alpha$ приводит к их ускоренному старению, что связано с увеличением активности β -галактозидазы. При

этом большинство клеток находится в стадии G_0 – G_1 фазы клеточного деления. В стимулированных клетках эндотелия выявляются дефекты ДНК, повышение концентрации реактивных форм кислорода и МДА, а также снижение уровня антиоксидантных ферментов, контролирующих процессы регенерации и старения клеток. По всей видимости, указанный механизм играет важную роль в развитии атеросклероза и старения организма [82, 83].

Многие провоспалительные эффекты *IL-1* осуществляются в комплексе с *TNF α* и *IL-6*: индукция лихорадки, анорексия, влияние на гемопоэз, участие в неспецифической противоинойфекционной защите, секреции острофазных белков и др. [34, 35, 72]. *IL-6* продуцируется стимулированными моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, Th_2 , фибробластами, гепатоцитами, сустентоцитами, клетками нервной системы, тиреоцитами, белыми отростчатыми эпидермоцитами и др. Вместе с *IL-4* и *IL-10* он обеспечивает рост и дифференциацию *B*-лимфоцитов, способствуя переходу последних в антителопродуценты. Кроме того, он, как и *IL-1*, стимулирует гепатоциты, приводя к образованию белков острой фазы. *IL-6* действует на гемопоэтические клетки-предшественники и, в частности, стимулирует мегакариопоэз. Это соединение обладает противовирусной активностью.

Следует отметить, что у мышей с нокаутом гена, кодирующего общий компонент рецепторов для цитокинов семейства *IL-6*, развиваются многочисленные отклонения, несовместимые с жизнью, в разных системах организма. Наряду с нарушением кардиогенеза, у эмбрионов таких мышей наблюдают резкое снижение числа клеток-предшественников разных кроветворных рядов, а также резкое уменьшение размеров тимуса. Эти факты говорят о чрезвычайной важности *IL-6* в регуляции физиологических функций [48].

Между провоспалительными цитокинами, которые действуют как синергисты, существуют очень сложные взаиморегулирующие отношения [61]. Так, *IL-6* ингибирует продукцию *IL-1* и *TNF α* , хотя оба эти цитокина являются индукторами синтеза *IL-6*. Эта особенность *IL-6* определяет его двойственную роль в развитии воспаления. Являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Биологический смысл этого явления очевиден: *IL-6* является агентом, завершающим формирование воспалительного процесса [66].

Не последняя роль принадлежит *IL-6* в развитии сердечно-сосудистых катастроф [70], ибо он стимулирует сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз и тормозит фибринолиз [13, 20, 66].

Наконец, *IL-6*, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к усилению продукции кортизола, ингибирующего экспрессию гена *IL-6*, как и генов других провоспалительных цитокинов [55].

IL-17 образуется макрофагами и особыми *T*-хелперами, получившими наименование $Th-17$. Он влияет на стромальные клетки многих тканей. Под его воздействием усиливается экспрессия межклеточных адгезивных молекул и, в частности, *ICAM-1* в фибробластах, а также стимулируются эндотелиальные и эпителиальные клетки. Установлено, что ему принадлежит существенная роль в аутоиммунных и онкологических заболеваниях, а также в отторжении трансплантата [34, 35].

Под влиянием *IL-17* макрофаги человека усиленно синтезируют и выделяют провоспалительные цитокины — *IL-1 β* и *TNF α* , что находится в прямой зависимости от дозы исследуемого цитокина. Кроме того, *IL-17* стимулирует синтез и выделение *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *PgE₂*, антагониста *RIL-1* и стромализина. Противовоспалительные цитокины *IL-4* и *IL-10* полностью отменяют вызываемое *IL-17* выделение *IL-1 β* , а *GTF β_2* и *IL-13* лишь частично блокируют этот эффект. Представленные факты убедительно свидетельствуют, что *IL-17* должен играть важную роль в запуске и поддержании воспалительного процесса [52].

Немаловажная роль принадлежит *IL-17* в разрушении коллагена и хрящевой ткани. В субоптимальных дозах *IL-17* оказывает мощное синергическое действие с *TNF α* , *IL-1*, *IL-6* и онкостатином *M* на разрушение коллагена. Этому процессу препятствуют *IL-4* и *IL-13*.

TNF делится на две фракции — α и β . Обе фракции обладают приблизительно одинаковыми биологическими свойствами и воздействуют на одни и те же клеточные рецепторы. *TNF α* секретируется моноцитами и макрофагами, Th_1 , эндотелиальными и гладкомышечными клетками, кератиноцитами, *NK*-лимфоцитами, нейтрофилами, астроцитами, остеобластами и др. В меньшей степени *TNF α* образуется некоторыми опухолевыми клетками. Главным индуктором синтеза *TNF α* является бактериальный липополисахарид, а также другие компоненты бактериального происхождения. Кроме того, синтез и секрецию *TNF α*

стимулируют цитокины: *IL-1*, *IL-2*, *IFN α* и β , *GM-CSF* и др. Ингибируют синтез *TNF* вирус Эпштейна—Барр, *IFN α,β* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *G-CSF*, *TGF β* и др. [8].

Этот цитокин играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа. Под его воздействием синтезируются *IL-1* и *IL-6*. Кроме того, он служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию *T*- и *B*-лимфоцитов.

TNF вовлекается в патогенез большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний, где он выполняет функцию медиатора развития врожденного иммунитета.

Долгое время предполагали, что основным проявлением биологической активности *TNF α* является воздействие на некоторые опухолевые клетки. При этом указывалось, что *TNF α* приводит к развитию геморрагического некроза и тромбоза приносящих кровеносных сосудов [87]. Одновременно под воздействием *TNF α* повышается естественная цитотоксичность моноцитов, макрофагов и *NK*-клеток. Особенно интенсивно регрессия опухолевых клеток наступала при совместном действии *TNF α* и *IFN γ* .

Однако в последнее время эти данные подвергаются пересмотру. Еще в середине 90-х гг. прошлого века было показано, что *TNF α* *in vitro* и *in vivo* оказывает туморогенное действие. Оказалось, что, помимо прямого влияния на формирование опухолевой ткани, *TNF α* также способствует ангиогенезу и экспрессии адгезивных молекул, вовлеченных в метастазирование трансформированных клеток. Приведенные данные во многом объясняют, почему при очень высоком уровне *TNF α* при раковых заболеваниях наблюдаются неблагоприятные исходы.

Под влиянием *TNF α* происходит угнетение синтеза липопроотеинкиназы — одного из главных ферментов, регулирующих липогенез. *TNF α* , являясь медиатором цитотоксичности, способен тормозить клеточную пролиферацию, дифференциацию и функциональную активность многих клеток [57].

TNF α принимает непосредственное участие в иммунном ответе. Он играет чрезвычайно важную роль в первые моменты возникновения воспалительной реакции, ибо активирует эндотелий и способствует экспрессии адгезивных молекул, что приводит к прилипанию гранулоцитов к внутренней поверхности сосуда. Этот цитокин активирует гранулоциты, моноциты и лимфоциты и индуцирует продукцию других провоспалительных цито-

кинов — *IL-1*, *IL-6*, *IFN γ* , *GM-CSF*, которые являются синергистами *TNF α* [52].

Образуюсь местно, *TNF α* в очаге воспаления или инфекционного процесса резко повышает фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов и, усиливая процессы перекисного окисления, способствует развитию завершеного фагоцитоза. Действуя совместно с *IL-2*, *TNF α* значительно увеличивает продукцию *IFN γ* *T*-лимфоцитами. *TNF α* участвует также в процессах деструкции и репарации, так как вызывает рост фибробластов и стимулирует ангиогенез [57].

TNF является важным регулятором гемопоэза. Непосредственно или совместно с другими цитокинами, *TNF* влияет на все виды гемопоэтических клеток. Под его воздействием усиливается функция системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, а также некоторых желез внутренней секреции — щитовидной железы, яичек, яичников, поджелудочной железы и др. [7]. Уже этот краткий перечень свойств молекулы *TNF* свидетельствует о том, какую важную роль играют исследуемые нами цитокины в регуляции не только иммунитета, но и разных физиологических функций организма.

КП, воздействуя на экспрессию генов провоспалительных цитокинов, должны не только способствовать ликвидации патологического процесса, но и предотвращать возникновение тромботических осложнений.

Полученные данные позволяют объяснить один из возможных механизмов геропротекторного действия эпиталона. Оказывая влияние на экспрессию генов *IL-2* и *IFN γ* , тетрапептид эпиталон способствует нормализации функций не только клеточного (через цитотоксические лимфоциты и *NK*-лимфоциты), но и гуморального (через *Th₂*) иммунитета и, тем самым, обеспечивает снижение заболеваемости и смертности среди лиц пожилого возраста. Разумеется, при этом не отрицаются и иные эффекты эпиталона, а именно нормализация функции белков теплового шока, антиоксидантной защиты, системы гемостаза и многие другие [18, 19, 21, 41, 42, 44, 76, 77].

Приведенные в данном обзоре краткие сведения, бесспорно, свидетельствуют о том, что короткие пептиды, воздействуя на экспрессию генов иммунных и провоспалительных цитокинов, а также *IFN γ* , играют существенную роль в поддержании активности иммунной, нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, гемостатической и других систем организма. При этом реализуются скрытые резервы биологической надежности организма и,

тем самым, проявляется их геропротекторное действие.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. С. 364–370.
2. Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз // Рос. физиол. журн. 2002. Т. 88. № 4. С. 468–475.
3. Витковский Ю. А., Солпов А. В., Шенкман Б. З., Кузник Б. И. Влияние интерлейкинов 1b, 2, 10 и 16 на взаимодействие лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. 2006. № 3. С. 141–143.
4. Егорова Е. Н., Калинин М. Н., Мазур Е. С. Иммуные механизмы в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Пат. физиол. exper. мед. 2012. № 2. С. 56–61.
5. Жданов В. С., Чумаченко П. В., Дробкова И. П. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интима аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза // Кардиология. 2004. № 2. С. 40–44.
6. Зенков Н. К., Меньшикова Е. Б., Шкурупий В. А. Стареение и воспаление // Успехи соврем. биологии. 2010. Т. 130. № 1. С. 20–37.
7. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
8. Киселёв О. И., Ершов Ф. И. Интерферон гамма: новый цитокин в клинической практике // В сб.: Интерферону 50 лет: Материалы науч. конф. / Под ред. акад. Ф. И. Ершова. М., 2007. С. 15–46.
9. Коркушко О. В. Возрастные изменения системы гемостаза как один из важных факторов возникновения тромбоза у людей пожилого и старческого возраста // Кровообращение и гемостаз. 2010. № 4. С. 5–16.
10. Коркушко О. В., Коваленко А. И. Система свертывания крови при старении. Киев: Здоров'я, 1988.
11. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Функциональное состояние эндотелия при старении // В сб.: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы I Всерос. науч. конф. М., 2003. С. 32.
12. Кудряшева И. А., Полунина О. С. Сравнительное изучение продукции провоспалительных цитокинов при внебольничной пневмонии в разные сроки заболевания в зависимости от возраста пациентов // Фундаментальные исследования. 2007. № 12. С. 113–114.
13. Кузник Б. И. Взаимосвязи иммунитета и гемостаза в эксперименте и клинике // В сб.: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы IV Всерос. конф. М., 2009. С. 267–269.
14. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс Издательство, 2010.
15. Кузник Б. И., Ложкина А. Н. Взаимосвязь системы комплемента, калликреин-кининовой системы и системы гемостаза // В кн.: Балуда В. П. и др. Физиологические системы гемостаза. М., 1995. С. 150–160.
16. Кузник Б. И., Васильев В. Н., Цыбиков Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989.
17. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Люлькина Е. В. Возрастные особенности системы гемостаза у людей // Проблемы геронтол. 2005. Вып. 16. С. 38–48.
18. Кузник Б. И., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Белки теплового шока: возрастные изменения, развитие тромбоцитарных изменений и пептидная регуляция генома // Успехи геронтол. 2011. № 4. С. 539–552.
19. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины. СПб.: Наука, 1998.
20. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. № 2. С. 3–16.
21. Кузник Б. И., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х., Цыбиков Н. Н. Белки теплового шока, атеросклероз, тромбоз, ДВС-синдром и продолжительность жизни. Пептидные механизмы регуляции // Гемостазиология. 2011. № 2. С. 28–52.
22. Кузник Б. И., Лиханов И. Д., Целелев В. Л., Сизоненко В. А. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: Наука, 2008.
23. Кухтина Н. Б., Арефьева Т. И., Арефьева А. М. и др. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС // Тер. арх. 2008. № 4. С. 63–69.
24. Кухтина Н. Б., Руткевич П. Н., Шевелев А. Я. и др. Участие b2-интегринов CD11b/CD18 и CD11c/CD18 в адгезии и миграции клеток на фибриногене // Рос. физиол. журн. 2011. Т. 97. № 6. С. 601–608.
25. Маянский А. Н., Маянский Н. А. Поздний цитокин HMGB1: медиаторные функции и перспективы // Иммунология. 2009. № 4. С. 232–237.
26. Оганов Р. Г., Поздняков Ю. М., Волков В. С. Ишемическая болезнь сердца. М.: Синергия, 2002. С. 7–20.
27. Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003.
28. Пигаревский П. В., Мальцева С. В., Восканьянц А. Н. и др. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 1. С. 13–16.
29. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки // Кардиология. 2009. № 6. С. 43–49.
30. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек // Бюл. exper. биол. 2010. № 2. С. 150–153.
31. Рыжикова Ю. В., Дружинина Ю. Г., Рябичева Т. Г. и др. Новый набор реагентов для культивирования и митогенной активации клеток цельной крови // Новости «Вектор-Бест». 2009. № 4. С. 4–12.
32. Симбирцев А. С. Интерлейкин 8 и другие хемокины // Иммунология. 1998. № 4. С. 9–13.
33. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 3. С. 9–17.
34. Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. 2004. № 4. С. 247–251.
35. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. 2004. № 10. С. 3–9.
36. Смирнова А. В., Наумчева Н. Н. Солнечная активность и заболевания сердечно-сосудистой системы // Клини. мед. 2008. № 1. С. 10–17.
37. Стойка Р. С., Фильченков А. А., Залесский В. Н. Цитокины и клетки-мишени в регуляторной системе атерогенеза // Успехи соврем. биол. 2003. Т. 123. № 1. С. 82–97.
38. Сукманова И. А., Яхонтов Д. А., Поспелова Т. И. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. 2010. № 3. С. 30–34.
39. Титов В. Н. Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и экологии // Успехи соврем. биологии. 2009. Т. 129. № 2. С. 124–143.

40. Хавинсон В. Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.
41. Хавинсон В. Х., Кузник Б. И., Линькова Н. С. Влияние пептидных биорегуляторов и белков теплового шока на возрастные изменения системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. № 4. С. 15–32.
42. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Дудков А. В. и др. Пептидергическая регуляция экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные и противовоспалительные белки // Бюл. экпер. биол. 2011. № 11. С. 548–551.
43. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. М. Изд-во ВИНТИ РАН, 2005.
44. Цыбиков Н. Н., Кузник Б. И. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза // Пробл. гематол. и переливания крови. 1986. № 2. С. 23–28.
45. Шаврин А. П., Ховаева Я. Б., Черешнев В. А., Головской Б. В. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2009. № 3. С. 13–15.
46. Шлычкова Т. П., Черпаченко Н. М., Чумаченко П. В. и др. Патоморфологические особенности атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме // Кардиология. 2003. № 12. С. 42–46.
47. Якушенко Е. В., Лопатников Ю. А., Сенников С. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // Мед. иммунол. 2005. № 4. С. 355–364.
48. Ярилин А. А. Цитокины в тимусе // Цитокины и воспаление. 2003. № 2. С. 3–11.
49. Abeyama K., Stern D. M., Ito Y. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high mobility group B1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism // J. clin. Invest. 2005. Vol. 113. P. 1267–1274.
50. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.
51. Baars J. W., de Boer J. P., Wagstaff J. et al. Interleukin-2 induces activation of coagulation and fibrinolysis: resemblance to the changes seen during experimental endotoxaemia // Brit. J. Haematol. 1992. Vol. 82. № 2. P. 295–301.
52. Balkwill F. R. Cytokine cell biology. Oxford University press, 2001.
53. Baron S., Tying S., Fleischmann W. et al. The interferons mechanisms of action and clinical applications // J. A.M. A. 1991. Vol. 266. P. 1375–1384.
54. Benson D. A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D. J. et al. Database issue // GenBank. Nucleic Acids Res. 2009. Vol. 37. № 10. P. 26–31.
55. Berezhnaya N., Sepiashvili R. Microenvironment and immunorehabilitation in various pathologies // Int. J. Immunorehab. 2009. Vol. 11. № 2. P. 173–176.
56. Caytanot F., Nygård M., Perret M. et al. Plasma levels of interferon g correlate with age-related disturbances of circadian rhythm and survival in a non-human primate // Chronobiol. Int. 2009. Vol. 26. № 8. P. 1587–1601.
57. Chandler S., Miller K. M., Clements J. M. et al. Matrix tumor necrosis factor and multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 1997. Vol. 272. P. 155–161.
58. Clark I. A. The advent of the cytokine storm // Immunol. cell. Biol. 2007. № 4. P. 271–273.
59. Dinarello C. Biologic basis for IL-1 in disease // Blood. 1996. № 6. P. 2095–2147.
60. Esmon C. T. The interactions between inflammation and coagulation // Brit. J. Haematol. 1999. Vol. 84. P. 254–259.
61. Esmon C. T., Fukudome K., Mather T. et al. Inflammation, sepsis and coagulation // Haematologica. 2005. Vol. 131. P. 417–430.
62. Fedoreyeva L. I., Kireev I. I., Khavinson V. Kh., Vanyushin B. F. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1505–1516.
63. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // Ann. Rev. Immunol. 2009. Vol. 27. P. 165–197.
64. Habenicht A. J., Hawroth P., Schweigerer L. et al. The role of endothelial cells in the maintenance of arterial wall integrity and their potential role in the pathogenesis of arteriosclerosis // Beitr. Infusionsther. 1988. № 23. P. 18–25.
65. Hack C. E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases // Contributions to microbiol. 2003. Vol. 10. P. 19–37.
66. Hager K., Machein U., Krieger S. et al. Interleukin 6 and parameters haemostasis // Fibrinolysis. 1996. Suppl. 1. P. 54.
67. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 16. P. 1685–1695.
68. Hansson G. K. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis // J. Thromb. Haemost. 2009. Vol. 7. Suppl. 1. P. 328–331.
69. Hartford M., Wiclung O., Hilten L. et al. Interleukin-18 as a predictor of further events in patients with acute coronary syndromes // Arteriosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol. 2010. Vol. 30. № 10. P. 2039–2046.
70. Hedman A., Larson P. T., Alam M. et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting // Int. J. Cardiol. 2007. Vol. 120. P. 108–114.
71. Heitmeier M. R., Scarim A. I., Corbet J. A. Interferon g increases the sensitivity of islets of Langerhans for inducible nitric-oxide synthase expression induced by interleukin-1 // J. biol. Chem. 1997. Vol. 272. № 21. P. 13697–13704.
72. Ikejima T., Okusawa S., Dinarello C. A. Syndrome is mediated by interleukin 1 and tumor necrosis factor // Rev. Infec. Dis. 1989. № 11. P. 320–323.
73. Jovanovic D. V., Di Battista J., Martel-Pelletier J. et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines // J. Immunol. 1998. № 7. P. 3513–3521.
74. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // Neuroendocr. Lett. (Special Issue). 2002.
75. Khavinson V. Kh., Linkova N. S. Morphofunctional and molecular bases of pineal gland aging // Hum. Physiol. 2012. Vol. 38. № 1. P. 119–127.
76. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
77. Khavinson V. Kh., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // Neuroendocr. Lett. 2005. Vol. 26. № 3. P. 237–241.
78. Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Trofimov A. V. et al. Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging // Biol. Bull. Rev. 2011. Vol. 1. № 4. P. 390–394.
79. Klark I. A. The advent of the cytokine storm // Immunol. cell. Biol. 2007. № 4. P. 271–273.
80. Kuznik B. I., Tsibikov N. N. Cytokines, immunoglobulins and hemostasis // Hematol. Rev. 1996. Vol. 7. Part 2. P. 43–70.
81. Kuznik B. I., Lin'kova N. S., Khavinson V. Kh. Heat shock proteins: changes related to aging, development of thrombotic complications, and peptide regulation of the genome1 // Adv. Geront. 2012. Vol. 2. № P. 175–186.
82. Libbi P., Suchova G., Lee R. T., Galis S. Z. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic Plaque // J. cardiovasc. Pharmacol. 1995. Vol. 25. Suppl. 2. P. 9–12.
83. Lusis A. J. Atherosclerosis // Nature. 2000. Vol. 407. P. 233–241.
84. Ngoc P. L., Gold D. R., Tzianabos A. O. Cytokines, allergy, and asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 5. P. 161–166.
85. Nilsson J. Lipoproteins and inflammation in cardiovascular disease // Fibrinolysis. 1996. Vol. 10. Suppl. № 1. P. 43.

86. Nyugen J., Sudhanshu A., Sastry G. *et al.* Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans // *J. clin. Immunol.* 2010. Vol. 30. № 6. P. 806–813.

87. Osterud B. Tissue factor and its role in hemostasis and thrombosis // Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. 2008. Прилож. № 6. С. 3–6.

88. Robertson A. K., Hansson G. K. T cells in atherogenesis: for better or for worse? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. № 11. P. 2421–2432.

89. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–126.

90. Simon D. L., Hen Z., Hu H. *et al.* Platelet glycoprotein Iba is a counter receptor for the leukocyte integrin Mac-1 // *J. exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 193–204.

91. Tenger C., Sundborger A., Jawien J., Zhou X. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN γ and CXCL16 expression independently of T-cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 655–657.

92. Yang H., Wang H., Tracey K. G. The cytokine activity of HMGB1 // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 78. P. 1–8.

93. Yang H. L., Hu Y. Y., Du L. F. *et al.* Chemokine CXCL16 expression in peripheral blood of patients with acute coronary syndrome // *Clin. Med. J.* 2008. Vol. 121. № 2. P. 112–117.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 38–51

B. I. Kuznik^{1,2}, N. S. Linkova², S. I. Tarnovskaya², V. Kh. Khavinson^{2,3}

**CYTOKINIS AND REGULATORY PEPTIDES: AGE-RELATED CHANGES,
ATHEROSCLEROSIS AND TROMBOTIC DISEASES**

¹ Chita State Medical Academy, 39-a ul. Gor'kogo, Chita 672000; e-mail: macadem@mail.chita.ru;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034

The review contains different aspects indicating the participation of cytokines in aging-associated diseases. Authors reveal the role of short peptides in molecular mechanisms of homeostatic regulation in immune, cardiovascular, haemostatic systems which is based on the literature data and own experimental data. It is established that short peptides realize their geroprotective effect by changing gene expression of immune and proinflammatory cytokines and g-interferon.

Key words: *short peptides, cytokines, immune cells, aging*

А. А. Викторов¹, В. А. Холоднов², В. Д. Гладких³, А. В. Алехнович⁴

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЛИЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СТАРЕНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ

¹ Научно-практический центр «Медико-экологическая безопасность», 125493 Москва, ул. Смольная, д. 21, корп. 1, кв. 143; e-mail: a-victorov@mail.ru; ² Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН,

125009 Москва, ул. Моховая, 11, стр. 7; e-mail: vkholodnov@mail.ru; ³ Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, 141402 Москва, г. Химки, Московская обл., Вашутинское ш., 11; e-mail: Gladkich2007@rambler.ru;

⁴ Центральная детская клиническая больница ФМБА России, 115309 Москва, ул. Москворечье, 20; e-mail: pharmacology71@mail.ru

Предложена математическая модель влияния окружающей среды (ОС) на старение живых систем. Модель основана на концепции непрерывной адаптации биологической системы (БС) с момента её рождения к ОС. Скорость адаптации, как скорость риска накопления повреждений БС, рассматривается в виде конкуренции двух одновременных процессов — деструкции БС и рекомбинации повреждений, представленных в виде аутокаталитических химических реакций. Влияние ОС учитывается параметрами модели, в общем случае зависящими от времени. Модель отражает положения термодинамики, геронтологии и наблюдаемые в медицинских экспериментах типовые результаты.

Ключевые слова: математическая модель, старение, адаптация, деструкция, рекомбинация, химическая реакция

Изучение механизмов и факторов (химических, физических, социальных, психологических) влияния окружающей среды (ОС) на биосистемы (БС) — живые системы в целом и, в частности, на здоровье человека представляет собой актуальную научно-практическую задачу профилактической и клинической медицины. С учетом демографической ситуации в России и перспектив повышения пенсионного возраста, необходимости обеспечения безопасной эксплуатации объектов атомной, химической, тяжелой промышленности, где весомой причиной аварий является человеческий фактор, остро встал вопрос о продлении физического и творческого долголетия, улучшения качества жизни. Интегральным показателем качества жизни считается её продолжительность. К настоящему времени предложено много теорий старения [7, 15, 17, 18, 21, 25], рассмотрены вопросы влияния токсичных веществ на приспособительные механизмы организма, физических и социальных факторов на продолжительность жизни, используются положения биологической термодинамики и теории

неравновесных систем применительно к их саморегуляции и жизнедеятельности [1, 2, 5, 8, 9, 16, 19, 22, 26, 28].

Одним из наиболее перспективных с точки зрения дальнейшего развития теории старения считается адаптационный подход [5, 16] и методы анализа процесса старения, основанные на законах термодинамики и накоплении системных повреждений БС, приводящих, в конечном итоге, к её гибели [1, 2, 8, 9, 15, 22, 28]. Системный подход для практической реализации результатов предполагает использование значительного по объему и требующего специальной подготовки математического аппарата. Очевидно, без совместной работы врачей и специалистов по экологии, физике, прикладной математике невозможно добиться существенных результатов в данном направлении.

В настоящей работе рассмотрена математическая модель влияния ОС на старение БС на основе концепции её непрерывной адаптации с момента рождения.

Метод исследования

С точки зрения теории адаптивного реагирования, с момента рождения жизнь человека и любой БС, как процесс поддержания жизни, является постоянной адаптацией к ОС. Будем считать адаптацию БС любого уровня (организма в целом, его отдельных систем, органа, ткани, клетки) однотипным процессом и, в общем виде, как конкуренцию процессов разрушения (destruction), или деструкции (decomposition), и восстановления (recovery), или рекомбинации (recombination), повреждений с момента рождения до перехода в новое состояние (патология, смерть).

Процессы внутриутробного развития рассматривать не будем. Тогда момент рождения $t=0$ БС есть начало процессов воздействия ОС и адаптации к ней. Интервал времени t_{mb} от рождения БС до её гибели назовем долговечностью (*macrobiosis*), изменения во времени скорости повреждения (старение) и степени поврежденности системы — кинетикой и динамикой старения. Любая БС неизбежно гибнет, но долговечность, динамика и кинетика старения будут различны в зависимости от индивидуальных особенностей БС, вида и условий воздействия ОС и адаптационных резервов.

На основе математической модели механо-термодеструкции твердого тела, находящегося в механически напряженном состоянии [3, 11], уравнений химической кинетики [10] и принципа Ле-Шателье [4] устойчивости любой системы для реализации химического равновесия прямой и обратной реакций [16] можно получить следующее феноменологическое кинетическое уравнение:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = K_{0r} \cdot \varphi_r(n) \cdot \exp(-E_g) - K_{0d} \cdot \varphi_d(n) \cdot \exp[-E_g + (\mu \cdot n_0)/n], \quad (1)$$

которое будем использовать для описания изменения во времени $t=0 \div t_{mb}$ концентрации функциональных связей БС $n(t)$, где $\varphi_d(n)$ и $\varphi_r(n)$ — кинетические законы их деструкции и восстановления; K_{0r} и K_{0d} — постоянные множители; безразмерный параметр $E_g = E_a/kT$ задает уровень генетической (genetic) устойчивости БС, E_a — энергия активации (activation) связи, k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура БС; $n_0 = n(0)$; безразмерный параметр μ характеризуют вид и интенсивность воздействия ОС, изменяющий порог разрушения структурных связей $E_r = E_g - (\mu \cdot n_0)/n$ тем сильнее, чем старше БС (чем меньше n/n_0); величины $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g)$ можно рассматривать как константы скоростей генетического старения и рекомбинации разрушенных связей. Уравнение (1) предполагает, что воздействия ОС равномерно распределены между всеми функциональными связями БС.

Кинетические законы деструкции и восстановления связей выберем, для определенности, в виде

$$\varphi_d(n) = (n/n_0)^{m_d}, \quad \varphi_r(n) = [1 - (n/n_0)]^{m_r}, \quad (2)$$

где $m_d > 0$, $m_r > 0$ (с уменьшением концентрации связей n интенсивность их деструкции падает, а восстановления растет). В безразмерных переменных

$$0 \leq D = 1 - (n/n_0) \leq 1, \quad t = (K_{d,r} \cdot n_0) \cdot \tau, \quad (3)$$

уравнение (1) принимает вид

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp[\mu/(1 - D)] - \kappa \cdot D^{m_r}, \quad \kappa = K_r/K_d = K_{0r}/K_{0d}. \quad (4)$$

Уравнение (4) можно интерпретировать как «брутто-кинетику» старения БС, обусловленную накоплением повреждений с учетом генетической устойчивости организма (параметр E_g), интенсивностью и видом негативного воздействия (параметр μ) и адаптационными способностями БС (параметр κ), которые тем выше, чем больше степень повреждения D . Уравнение (4) позволяет при постоянных $E_g(t)$, $\mu(t)$, $\kappa(t)$ и $m_{d,r}(t)$ относительно легко установить основные закономерности процессов старения.

Время $t = t_{mb}$ ($\tau = \tau_{mb}$), при котором $D=1$, можно рассматривать как продолжительность жизни (долговечность БС), а текущее значение D — как степень риска возникновения заболеваний. Безразмерное время t есть биологическое время, определяемое скоростью деструкции функциональных связей. На него влияет, в частности, значение E_g : чем оно больше, тем, естественно, медленнее течет для БС биологическое время t .

Результаты и обсуждение

Поэтапно обобщая, проведем анализ динамики старения.

1. *Отсутствие негативных воздействий ($\mu=0$) и адаптации организма ($\kappa=0$)*

Уравнение (4) принимает вид $\partial D/\partial \tau = (1 - D)^{m_d}$, откуда следуют соотношения:

$$\tau(D) = \int_{1-D}^1 x^{-m_d} dx = \frac{1 - (1 - D)^{1-m_d}}{1 - m_d}, \quad (5)$$

$$D(\tau) = \left[\frac{(m_d - 1) \cdot \tau}{1 + (m_d - 1) \cdot \tau} \right]^{1/(m_d - 1)}.$$

Из (5) следует, что долговечность БС $\tau_{mb} = 1/(1 - m_d)$ при $m_d < 1$ и $\tau_{mb} = \infty$ при $m_d \geq 1$. *Резюме этого случая:* 1) скорость деструкции $\partial D/\partial \tau$ монотонно падает с ростом повреждений от 1 при $D=0$ до 0 при $D=1$, причем тем медленнее, чем больше m_d ; 2) при $m_d < 1$ долговечность τ_{mb} конечна и растет с ростом m_d ; 3) τ_{mb} бесконечна при $m_d \geq 1$; считая, что БС нежизнеспособна уже, например, при $D=0,95$, получим, что τ_{mb} также растет с ростом m_d [$\tau(0,95)=3, 20, 2.66 \cdot 10^3$ при, соответственно, $m_d=1, 2, 4$]; 4) с уменьшением скорости деструкции долговечность БС возрастает.

2. *Наличие негативных воздействий ($\mu \neq 0$) при отсутствии адаптации ($\kappa=0$)*

Уравнение (4) принимает вид $\partial D / \partial \tau = (1 - D)^{m_d} \times \exp[\mu / (1 - D)]$, откуда следует:

$$\tau(D) = \frac{1}{\mu^{m_d-1}} \cdot \int_{\mu}^{\mu/(1-D)} x^{m_d-2} \cdot \exp(-x) dx. \quad (6)$$

Для целочисленных значений $m_d \geq 2$ интеграл в (6) выражается через элементарные функции [6], что в этом случае позволяет получить:

$$\tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot \{f(\mu) - f[\mu / (1 - D)]\},$$

$$f(z) = \exp(-z) \cdot \sum_{i=0}^{m_d-2} z^{m_d-2-i} \cdot \prod_{j=0}^{i-1} (m_d - 2 - j). \quad (7)$$

Из (7) определяется выражение для долговечности системы:

$$\tau_{mb} = \lim_{D \rightarrow 1} \tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot f(\mu),$$

$$\lim_{D \rightarrow 1} \tau(D) = \mu^{1-m_d} \cdot f(\mu). \quad (8)$$

При $m_d = 2$ выражение (7) имеет простое решение относительно D (рис. 1):

$$D(\tau) = \{1 + \mu / \ln[\exp(-\mu) - \mu \cdot \tau]\},$$

$$\tau \leq \tau_{mb} = (1/\mu) \cdot \exp(-\mu). \quad (9)$$

При $\mu \gg 1$ подинтегральная функция в (6) имеет резкий максимум для любых m_d . Тогда, используя метод интегрирования быстро меняющихся функций [12], получим:

$$\tau_{mb} \equiv \begin{cases} (1/|\mu + 2 - m_d|) \cdot \exp(-\mu), & \text{для } m_d < 2 + \mu, \\ (\tau_{mb})_{\max} \equiv \sqrt{\pi/2} \cdot \mu^{3/2} \cdot \exp(-\mu), & \text{для } m_d = 2 + \mu, \\ \sqrt{2\pi} \cdot \mu^{1-m_d} \cdot (m_d - 2)^{m_d-(3/2)} \cdot \exp(2 - m_d), & \text{для } m_d > 2 + \mu. \end{cases} \quad (10)$$

При $m_d = 2$ решение (10) совпадает с точным (9). Как следует из (10), долговечность БС при $0 \leq m_d < 2 + \mu$ растет с ростом m_d , а при $m_d > 2 + \mu$ она падает.

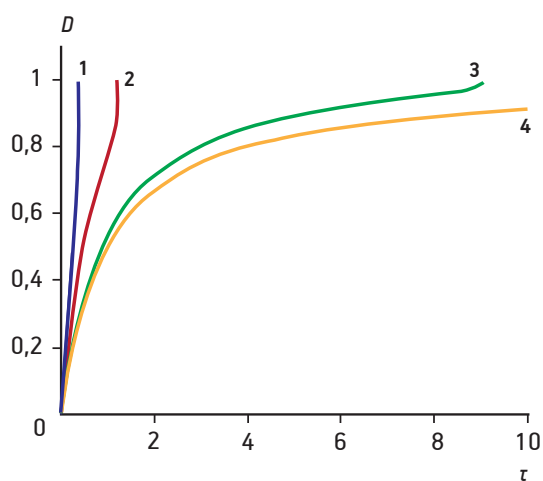


Рис. 1. Зависимость поврежденности D биосистемы от времени τ для разных значений негативной ($\mu > 0$) нагрузки при отсутствии ($\kappa = 0$) самореабилитации поврежденных связей и $m_d = 2$. Значения μ : кривая 1 — 1; кривая 2 — 0,5; кривая 3 — 0,1; кривая 4 — 0

Итак, при негативном воздействии на БС (> 0) и отсутствии адаптации ($\kappa = 0$) долговечность системы конечна и тем меньше, чем больше воздействие.

3. Наличие негативных воздействий ($\mu \neq 0$) и адаптации ($\kappa \neq 0$)

Из (4) видно, если при каком-то $\tau = \tau_s$ значение $D = D_s$, где D_s — корень уравнения:

$$(1 - D)^{m_d} \cdot \exp[\mu / (1 - D)] = \kappa \cdot D^{m_r}, \quad (11)$$

то затем устанавливается стационарный режим (мода): $D(\tau) = D_s = \text{const}$ при $\tau = \tau_s$.

Из-за компенсации деструкции рекомбинацией [динамическое равновесие (ДР)] разрушение БС прекращается. Она адаптируется к нагрузке при некотором уровне поврежденности D_s , значение которого зависит от параметров БС и величины нагрузки. Однако анализ (см. ниже) показывает, что существует область параметров, в которой даже при малых изменениях μ возможен резкий переход от стационарной моды к нестационарной, то есть возможен «срыв» адаптации — критическое явление, когда старение резко ускоряется и БС переходит в новое состояние или разрушается ($D \rightarrow 1$). Подобные различные моды, зависящие от значений внутренних и внешних параметров, наблюдаются и в других системах, например в лавинных фотодиодах [24, 27]. Отметим, что «математическое бессмертие» означает существование длительного стационарного состояния, которое бесконечно для БС продолжаться не может.

Критическое (*critical*) значение $\mu = \mu_{cr}(\kappa)$ при заданных значениях m_d и m_r можно найти с помощью метода Н. Н. Семенова [13, 20, 23]. Поведение кривых $D(\tau)$ при переходе μ через μ_{cr} резко изменяется. Если при $\mu \leq \mu_{cr}$ со временем устанавливается постоянная концентрация связей, то при $\mu > \mu_{cr}$ происходит взрывоподобный разрыв всех связей. Условие устойчивого ДР системы $D_{cr}(\mu_{cr})$ определяется равенством скоростей разрушения и восстановления связей, а также равенством их первых производных по D и имеет вид:

$$m_r (1 - D_{cr}) = D_{cr} \cdot [\mu_{cr} / (1 - D_{cr}) - m_d]. \quad (12)$$

Рис. 2 иллюстрирует условие нарушения ДР: если кривая 4 скорости разрушения связей пересекается с кривой скорости их восстановления, то точка G соответствует состоянию устойчивого равновесия; если же скорость разрушения (кривые 1, 2) всегда больше скорости рекомбинации (сплошная кривая), то система разрушается.

Критическое значение D_{cr} соответствует такому наибольшему значению $D(\mu)$, при любом превышении которого равновесие уже невозможно (точка G_{cr} на рис. 2) — это состояние неустойчивого равновесия. С учетом неравенства (3), из (12) следует, что

$$D_{cr} = [1 + 2\mu_{cr} / (M + m_d - \mu_{cr})]^{-1}, \quad (13)$$

$$M = \sqrt{(m_d - \mu_{cr})^2 + 4\mu_{cr} \cdot m_{cr}},$$

а из (12) получим:

$$\kappa = D_{cr}^{-m_r} \cdot (1 - D_{cr})^{m_d} \cdot \exp\left(\frac{\mu_{cr}}{1 - D_{cr}}\right), \quad (14)$$

$$\mu_{cr} = (1 - D_{cr}) \cdot \ln\left[\frac{(\kappa \cdot D_{cr})^{m_r}}{(1 - D_{cr})^{m_d}}\right].$$

При известных значениях m_d , m_r и κ выражения (13) и (14) позволяют определить μ_{cr} и D_{cr} , соответствующие критическому состоянию системы G_{cr} .

Область «безопасных» нагрузок ОС определяется неравенством $\mu \leq \mu_{cr}$.

Адаптация не будет эффективной при $(1 - D)^{m_d} \times \exp[\mu / (1 - D)] > \kappa \cdot D^{m_r}$. Это условие выполняется с высокой точностью при $\mu \geq 2 + \mu_{cr}$. Подобный случай можно интерпретировать как острое или подострое воздействие, кинетика гомеостаза почти полностью определяется деструкцией и рассмотрена ранее (случай 2). В области параметров, близких к критическим, рекомбинационным членом пренебрегать нельзя.

Определение области критических значений воздействия является важной практической задачей оценки адаптационных возможностей БС. При $\mu > \mu_{cr}$ происходит срыв адаптации — резкое ускорение деструкции, происходящее тем раньше, чем больше степень негативного воздействия μ . С увеличением $\mu > \mu_{cr}$ срыв адаптации происходит при меньших степенях повреждений D . Момент срыва адаптации определяется условием $(\partial^2 D / \partial \tau^2 = 0)$. Когда адаптация существенна, то долговечность БС

$$\tau_{mb} = \int_{1-D}^1 [x^{m_d} \cdot \exp(\mu/x) - \kappa \cdot (1-x)^{m_r}]^{-1} dx, \quad (15)$$

как и кинетика её поврежденности D , требует численного анализа. Пример расчетов приведен на рис. 3. Кривые рис. 3 со срывом адаптации соответствуют типовой кривой гомеостаза БС, принятой в геронтологии [16].

Изложенную методологию можно использовать для оценки средней продолжительности жизни τ_{mb} популяции. Зависимости $D(\tau)$ и $1-D(\tau)$

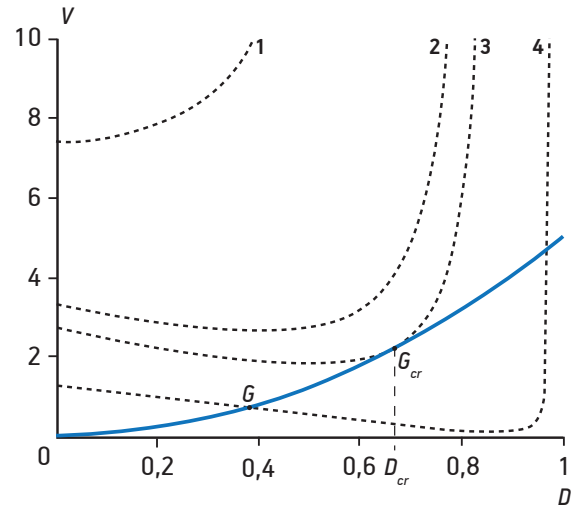


Рис. 2. Зависимость скоростей $dD/d\tau$ деструкции V_d (пунктир) и восстановления V_r (сплошная) связей БС от поврежденности D для разных значений μ . В точке G ($V_d = V_r$) наступает устойчивое ($D = const$) динамическое равновесие (ДР). В точке G_{cr} ДР становится критическим: при $D > D_{cr}$ происходит разрушение системы со срывом адаптации. Принято: $\kappa = 5$, $m_d = m_r = 2$. Значения μ : кривая 1 — 2; кривая 2 — 1,2; кривая 3 — 1; кривая 4 — 0,25

можно рассматривать как кумулятивную функцию распределения смертности и функцию дожития, $\partial D / \partial \tau$ и $(\partial D / \partial \tau) / [1 - D(\tau)]$ — как плотность распределения смертности и интенсивность смертности [15]. Для молодого, среднего и старшего воз-

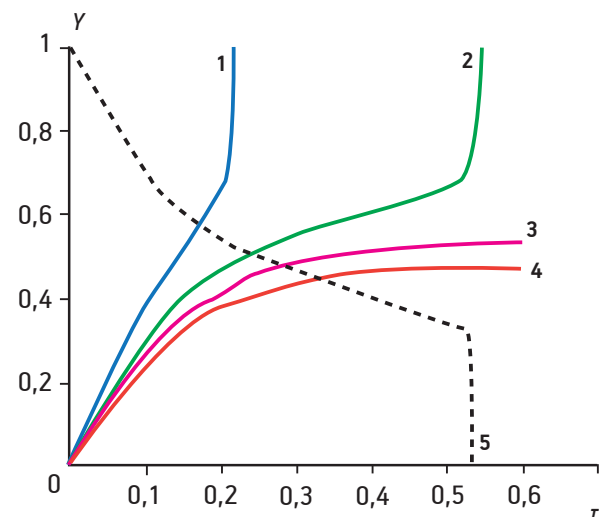


Рис. 3. Зависимости $Y(\tau)$ поврежденности ($-D$) и функции дожития $(1-D)$ биосистемы от времени τ при $\kappa = 10$ и $m_{d,r} = 2$ ($\mu_{cr} = 1,248$, $D_{cr} = 0,616$) для разных значений μ : кривая 1 — 1,5; кривые 2 и 5 — 1,3; кривая 3 — 1,2; кривая 4 — 1,1. Кривые 1 и 2 — кумулятивные функции распределения смертности [15]

раста расчетные кривые интенсивности смертности удовлетворяют закону Гомпертца—Мейкхема. Для детского возраста эти кривые проходят существенно выше, чем для молодого и среднего возраста.

Заклучение

Предложена феноменологическая математическая модель влияния ОС на старение БС, концептуально основанная на медицинской доктрине адаптационного реагирования, выводах биологической термодинамики, кинетике химических каталитических реакций, кинетической теории прочности твердых тел (неживых систем).

Модель предполагает, что отклик (брутто-кинетика) БС любого уровня есть конкуренция с момента рождения двух противоположно направленных процессов: деструкции функциональных связей БС под влиянием ОС и их восстановления (рекомбинации нарушений). Введены параметры, отражающие генетическую устойчивость, воздействие ОС и адаптационный отклик. Предполагается, что кинетика различных состояний БС и ее переходов в новые (из донологии в патологию, смерть, между уровнями донологии и патологии) однотипна. Переходы в новые состояния происходят при срыве адаптации экспоненциально. В общем случае, новое состояние имеет и новые параметры. Предлагаемую методологию можно использовать на популяционном уровне при математической обработке и анализе статистических множеств.

Модель предполагает наличие устойчивых и неустойчивых состояний. Состояния устойчивого динамического равновесия — докритические «долгоживущие» — возникают в результате уравнивания адаптации и деструкции при уровнях воздействия ОС ниже критического. Динамическое равновесие становится неустойчивым, когда скорость деструкции больше скорости рекомбинации при уровне воздействия ОС выше критического. Тогда БС переходит в новое состояние. Критический уровень воздействия может стать основой гигиенического нормирования воздействия неблагоприятного фактора.

Полученные закономерности хорошо согласуются с наблюдаемыми. Введенный в работе безразмерный показатель — степень поврежденности системы — описывает риск БС находиться в определенном состоянии при любых видах внешнего воздействия. Его можно использовать для установления и прогнозирования причин наблюдаемых

и возможных донологических состояний, заболеваний, патологий и смерти.

Главной отличительной особенностью кинетики живой системы от неживой является физический смысл рекомбинации нарушенных связей. Он состоит в самообновлении клеток БС в процессе её обмена с ОС массой и энергией. Для неживой же системы её сопротивляемость к разрушению связана с восстановлением разорванных связей тепловыми флуктуациями. Отличием является также выраженная автокаталитичность деструкции и рекомбинации по сравнению с неживой структурой. Вследствие этих различий наблюдается меньшая долговечность БС, так как самокопирование клеток при их делении может происходить с ошибками. Иных принципиальных отличий в кинетиках взаимодействия с ОС живых и неживых систем нет, больше общего, чем различного: они имеют одинаковое идеологическое содержание и структуру [14]. Дальнейшее развитие данной математической модели требует анализа основного уравнения (1) при нестационарном воздействии ОС, исключения состояния «математического бессмертия», поиска эмпирических параметров модели, оценки допустимых уровней воздействия ОС по критерию допустимого риска, выработке рекомендаций по профилактике здоровья и принятию управленческих решений по улучшению качества жизни человека и ОС.

В рамках предложенной модели можно учесть и саморазвитие БС, если в правую часть уравнения (1) добавить положительный член, растущий с увеличением концентрации функциональных связей, а повышенную детскую смертность — параметрами $\mu(t)$ и $\kappa(t)$, отражающими стресс при рождении и несовершенную адаптацию к новой ОС.

Авторы благодарны Е. А. Викторовой за профессиональные консультации по химическим вопросам, дипломнице МИФИ Е. Е. Морозовой за численное интегрирование и признательны обему за помощь при оформлении статьи.

Литература

1. Алехнович А. В., Иванов В. Б., Ильяшенко К. К., Ельков А. Н. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. М.: Ваш полиграфический партнер, 2010.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
3. Викторов А. А. Методология прогнозирования стойкости твердых тел при тепловых, химических и радиационных воздействиях: Дис. докт. техн. наук. М., 1990.
4. Водопьянов П. А. Устойчивость в развитии живой природы. Минск: Наука и техника, 1974. С. 34–37.

5. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986.
6. Градштейн И. С., Рыжик И. М. Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений. М.: Изд-во физ.-мат. лит-ры, 1963.
7. Грибанова Т. Н., Новосельцев В. Н., Хальфин Р. А. Математическая модель жизненного цикла организма (условия обитания и продолжительность жизни) // Ежегодник Нац. геронтол. центра. 1998. Вып. 1. С. 57–63.
8. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997.
9. Ельков А. Н., Ильяшенко К. К., Гольдфарб Ю. С. и др. Опыт применения факторного анализа в клинической токсикологии: Препринт института прикладной математики им. М. В. Келдыша РАН, 2005. № 127.
10. Еремин Е. Н. Основы химической кинетики. М.: Высш. школа, 1976.
11. Журков С. Н., Нарзулаев Б. Н. Временная зависимость прочности твердых тел // Журнал техн. физики. 1953. Т. 23. № 10. С. 1677–1689.
12. Зельдович Я. Б., Мышкис А. Д. Элементы прикладной математики. М.: Наука, 1972. С. 69.
13. Зельдович Я. Б., Баренблатт Г. И., Либрович В. Б., Махвиладзе Г. М. Математическая теория горения и взрыва. М.: Наука, 1980.
14. Иваницкий Г. Р. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // Успехи физ. наук. 2010. Т. 180. № 4. С. 337–369.
15. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии / Под ред. В. Н. Крутько. М.: Едиториал УРСС, 2002.
16. Лисицын Ю. П., Петленко В. П. Детерминационная теория медицины: доктрина адаптивного реагирования. СПб.: Гиппократ, 1992.
17. Машинцов Е. А., Кузнецов А. А., Лебедев А. М., Новосельцев В. Н. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий. М.: Изд-во физ.-мат. лит-ры, 2010.
18. Мякотных В. С. Основные теории старения: краткая аннотация для практических врачей. М.: Госп. вестн., 2005. № 2. С. 25–28.
19. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979.
20. Семенов Н. Н. Кинетика сложных гомогенных реакций // ЖФХ. 1943. Т. 17. № 4. С. 187.
21. Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964.
22. Тринчер К. С. Биология и информация. Элементы биологической термодинамики. М.: Наука, 1964.
23. Франк-Каменецкий Д. А. Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М.: Изд-во АН СССР, 1947; М.: Наука, 1967 (2-е изд.).
24. Холоднов В. А. Отображение моды Гейгера лавинных р-и-п фотодиодов элементарными функциями // Письма в ЖТФ. 2009. Т. 35. Вып. 16. С. 10–18.
25. Шафиркин А. В., Штемберг А. С., Есауленко И. Э., Попов В. И. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж: Науч. книга, 2009.
26. Экологическая педиатрия / Под ред. А. Д. Царегородцева и др. М.: Триада-Х, 2011.
27. Groves C., Tan C. H., David J. P. R. et al. Exponential time response in analogue and geiger mode avalanche photodiodes // IEEE Transactions on Electron Devices. 2005. Vol. 52. № 7. P. 1527–1534.
28. Schrodinger E. What is life? Cambridge University Press, 1944. P. 12.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 52–57

A. A. Victorov¹, V. A. Kholodnov², V. D. Gladkikh³, A. V. Alekhnovich⁴**MATHEMATICAL MODEL OF THE INFLUENCE OF THE ENVIRONMENT ON THE AGING OF LIVING SYSTEMS**

¹ The Scientific-Practical Centre «Medico-Biological Safety», 21 bld. 1, f. 143, ul. Smolnaya, Moscow 125493; e-mail: a-victorov@mail.ru; ² V. A. Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, 11, bld. 7, ul. Mokhovaya, Moscow 125009; e-mail: vkholodnov@mail.ru; ³ Federal State Unitary Enterprise «Pharmprotection», FMBA of Russia; 11 Vaschutinskoe shosse, Khimki, Moscow region, Moscow 141402; e-mail: Gladkikh2007@rambler.ru; ⁴ Central children clinical hospital, FMBA of Russia, 20 ul. Moscworechye, Moscow 115309; e-mail: pharmacology71@mail.ru

The authors propose a mathematical model of the influence of the environment on the aging of living systems. This model is based on the concept of continuous adaptation to the environment of biosystems from the moment of its birth. Adaptation rate as rate of risk of destructions accumulation in BS is studied as competition between two simultaneous processes: BS destruction and recombination of damages defined by kinetics of autocatalytic chemical reactions. The influence of the environment is taken into account by the parameters of the model, in the general case, depending on the time. The model reflects the provisions of thermodynamics, gerontology and typical results observed in medical experiments.

Key words: mathematical model, aging, adaptation, damage, destruction, recombination, chemical reaction

А. А. Викторов¹, В. А. Холоднов²

КИНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ

¹ Научно-практический центр «Медико-экологическая безопасность», 125493 Москва, ул. Смольная, 21, корп. 1, кв. 143; e-mail: a-victorov@mail.ru; ² Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, 125009 Москва, ул. Моховая, 11, стр. 7; e-mail: vkholodnov@mail.ru

Предложена кинетическая теория старения живых систем. Эта теория основана на концепции непрерывной адаптации биологической системы (БС) с момента её рождения к меняющимся условиям окружающей среды (ОС). Скорость адаптации, как скорость риска накопления повреждений БС, рассматривается в виде конкуренции двух одновременных процессов — деструкции БС и рекомбинации повреждений, представленных кинетикой аутокаталитических химических реакций. Кинетическая теория предполагает критическое явление: срыв адаптации при интенсивности воздействия ОС выше критического уровня. Выбор параметров кинетической математической модели и учет зависимости от времени интенсивности воздействия ОС позволяет описывать наблюдаемые в медицинской практике результаты: детскую смертность, истощение адаптационных резервов, замедление скорости старения для долгожителей, затухающие гармонические осцилляции биологического отклика при импульсном токсическом воздействии и выполнять оценку рисков заболеваний и смерти.

Ключевые слова: теория, кинетика старения, адаптация, деструкция, рекомбинация, аутокаталитическая химическая реакция

Процесс структуризации—деструктуризации материи представляет собой одну из основных форм её движения [20]. В работе [3] изложена базовая математическая модель старения биологических систем (БС). Концепция подхода основана на представлении о постоянной адаптации БС к окружающей среде (ОС) с момента рождения системы до её гибели [13]. Скорость адаптации, как скорость накопления повреждений БС в процессе гомеостаза, рассматривается в виде двух конкурирующих альтернативных процессов — деструкции функциональных (системообразующих) связей БС и структурирования разрушенных связей (рекомбинации). Скорости конкурирующих процессов представлены в виде кинетических уравнений аутокаталитических химических реакций. Основными факторами, определяющими старение БС, являются генетический фактор, фактор ОС и фактор ре-

комбинации разрушенных связей БС. Воздействие ОС на БС рассматривается как один из факторов, определяющих кинетику старения с момента рождения БС. Базовая математическая модель в безразмерных величинах имеет вид:

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp[\mu / (1 - D)] - \kappa \cdot D^{m_r}, \quad (1)$$

где D — степень повреждения БС (риск), ($0 \leq D \leq 1$), $\kappa = K_r / K_d = K_{0r} / K_{0d}$ — отношение констант скоростей реакций рекомбинации разрушенных связей и их деструкции, μ — безразмерный параметр воздействия ОС, $K_{d,r} = K_{0d,0r} \cdot \exp(-E_g/kT)$, t и $\tau = (K_d/n_0) \cdot t$ — астрономическое и биологическое (безразмерное) время, n_0 — начальная концентрация функциональных связей БС — начальное количество физических связей в единице объема БС, определяющих степень старения БС, $E_g = E_a/kT$ — энергетический безразмерный параметр, определяющий уровень генетической устойчивости, E_a — энергия активации связи, k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура БС, $m_{d,r} > 0$ — порядки реакций деструкции и рекомбинации связей.

В базовой модели параметры $\mu(\tau)$ и $\kappa(\tau)$ считались постоянными, не зависящими от времени. Эта модель, основываясь на концепции адаптивного реагирования, отражает общие закономерности, наблюдаемые в медицинской статистике (типичная гомеостатическая кривая, функция дожития, соблюдение закона Гомпертца—Мейкхэма), вводит понятие негативного воздействия ОС, критического состояния БС и срыва адаптации. Она однотипна для БС любой сложности — клетки, ткани, органа, внутренней системы, организма, популяции.

Однако модель допускает (математически) состояние бессмертия при величинах негативных нагрузок $\mu(\tau)$ на БС менее критических μ_{cr} , не учитывает заметное уменьшение скорости смертности для долгожителей, не описывает наблюдаемый в специальных токсикологических экспериментах

отклик БС в виде затухающей осцилляции при импульсном (часы, сутки) введении яда в БС. Не рассмотрены также возможности базовой модели для описания детской смертности при рождении и в послеродовой период, в зависимости от возраста ребёнка, географического места и социальных условий проживания, при изменении параметра негативного воздействия $\mu(\tau)$ от текущего времени жизни τ .

Введём в базовую модель соответствующие поправки и дополнения и рассмотрим её новые возможности, в том числе в условиях нестационарности негативного воздействия.

Результаты и обсуждение

Учет истощения адапционных резервов

Для учета истощения адапционных резервов со временем воздействия и степенью повреждения D рекомбинационный (второй) член в уравнении (1) запишем в виде

$$-A_r = k \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau/\tau_r), \quad (2)$$

где τ_r — характерное время релаксации истощения (emaciation) адапционного резерва, например в результате ослабления иммунитета и других возможных причин, $m_{em} > 0$. Выражение (2) имеет, в отличие от монотонно растущего рекомбинационного члена в (1) с увеличением D , максимум, что отражает как увеличение, так и истощение адапционных возможностей БС в процессе гомеостаза.

Из условия экстремума выражения (2) $\partial A_r / \partial D = 0$ отыскивается значение $D = \hat{D}$, соответствующее максимуму скорости адаптации:

$$\hat{D} = \frac{m_r}{m_r + m_{em}} \cdot k \cdot \exp(-\tau/\tau_r). \quad (3)$$

С увеличением текущего времени жизни БС τ экстремальное значение $D = \hat{D}$ уменьшается. В частном случае $m_r = 1$ для наиболее характерных значений m_{em} имеем:

$$D_{ad}^{ext} = k \cdot \exp(-\tau/\tau_r) \cdot \begin{cases} 0,50, & \left\{ m_{em} = 1, \right. \\ 0,33, & \left. m_{em} = 2, \right. \\ 0,25, & \left. m_{em} = 3. \right. \end{cases} \quad (4)$$

Базовая модель допускает математическое бессмертие БС при параметрах внешнего воздействия $\mu(\tau) < \mu_{cr}(\tau)$. Введение экспоненциального множителя в рекомбинационный член (2) запускает процесс, при котором действующая исходно докритическая нагрузка $\mu(\tau)$ через некоторое время «условного бессмертия» БС оказывается для неё критической. Произведение $k \cdot \exp(-\tau/\tau_r)$ в

рекомбинационном члене за это время успевает уменьшиться настолько, что создает возможность перехода системы из подкритического в надкритическое состояние. Таким образом, состояние бессмертия исключается при любых параметрах $\mu(\tau) > 0$ (рис. 1).

Учет нестационарности негативного воздействия

Характер негативного воздействия на БС чаще всего является нестационарным, в том числе стохастическим. Однако длительные стохастические воздействия ОС на БС можно, очевидно, свести к квазистационарному простым усреднением интенсивности воздействия при условии незначительных её колебаний вблизи среднего значения. В то же время, при чрезвычайных ситуациях аварийного характера могут возникнуть резкие изменения негативного воздействия во времени. Такие воздействия необходимо учитывать в модели (1), вводя реальные зависимости $\mu(\tau)$, рис. 2. Введение зависимости μ от времени τ принципиально усложняет решение кинетического уравнения (1), сводя его решение к численным методам.

Особый интерес представляют случаи импульсного токсического воздействия на БС. В работе [8] на основании анализа и обобщения результатов экспериментов проанализированы и описаны мате-

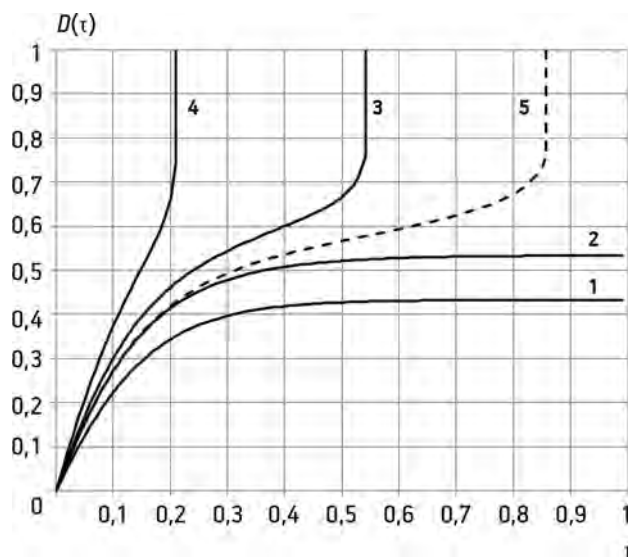


Рис. 1. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ .

Кривые 1 ($\mu=1$); 2 ($\mu=1,2$); 3 ($\mu=1,3$); 4 ($\mu=1,5$) соответствуют кинетическому уравнению старения (1) при параметрах $k=10$, $m_d=m_r=2$.

Кривая 5 соответствует изменению поврежденности от времени для случая ($\mu=1,2$), рассчитанной с учетом истощения адапционных резервов системы по формуле (2) при $m_{em}=0$ и $\tau_r=3$

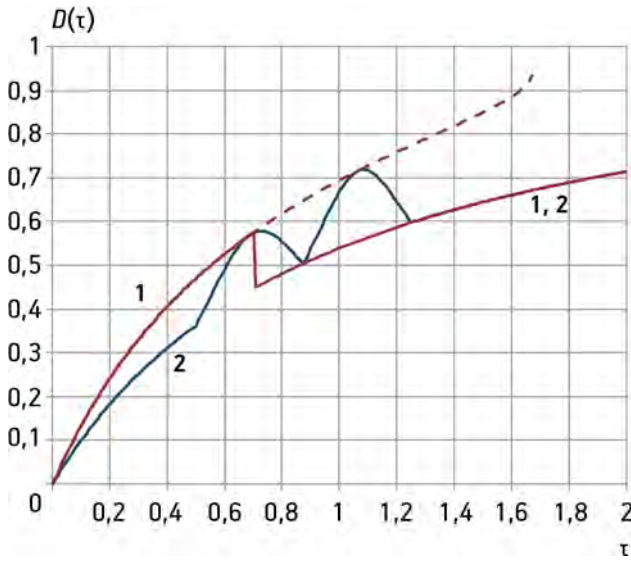


Рис. 2. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения старения (1) при $\kappa=0$ и $m_d=2$.

Зависимость параметра внешнего воздействия окружающей среды μ от времени имеет следующий вид:

$$\mu_1 = \begin{cases} 0,1 & \text{при } 0 \leq \tau \leq 0,7, \\ 0,4 & \text{при } \tau > 0,7 \end{cases} \quad (\text{кривая } 1),$$

$$\mu_2 = \begin{cases} 0,1 & \text{при } 0 \leq \tau \leq 0,5 \text{ и } \tau > 1,25, \\ 0,1 + 0,3 \sin[8,37(\tau - 0,5)] & \text{при } 0,5 \leq \tau \leq 1,25 \end{cases} \quad (\text{кривая } 2).$$

Пунктиром обозначен участок кинетической кривой при $\mu=0,4$ и $\tau > 0,7$

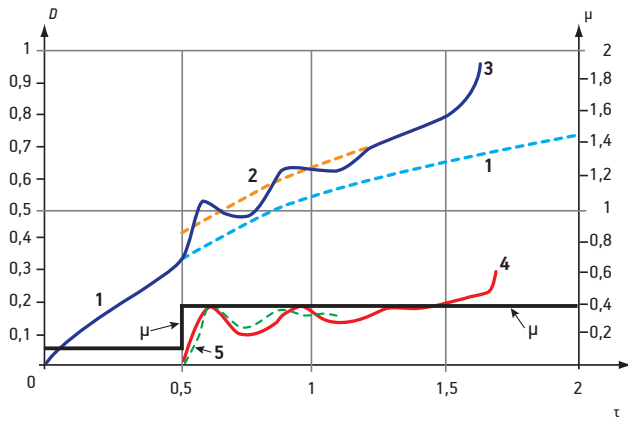


Рис. 3. Зависимость степени повреждения БС D от времени τ для кинетического уравнения (1) при $\kappa=0$ и $m_d=2$.

Кривая 1 соответствует случаю $\mu=0,1$;
 кривая 3 — значениям $\mu(\tau)$ в виде зависимости (5) при параметрах $\mu_{en}=0,4$; $\tau_1=0,043$; $\gamma=2$; $\alpha=0,4$; $\tau_2=0,368$; $\beta=18$ при $\tau > 0,5$. Кривая 2 (пунктир) соответствует случаю, когда $\mu=0,4$ при $\tau > 0,5$.
 Кривая 4 представляет собой алгебраическую разность между кривыми 3 и 1; кривая 5 — экспериментальные результаты оценки активности ферментов печени в зависимости от времени отклика биосистемы, приведенные в работе [8], при импульсном токсическом воздействии на животных

матически общие закономерности адаптационной способности организма при повторных химических воздействиях на большом экспериментальном массиве данных (более 8 000 животных, десятки тысяч измерений). Подтверждение достоверности и повторяемости явлений было проведено на разных уровнях биологических организаций (целостного организма, отдельных органов). Было установлено, что динамика адаптационных процессов при воздействии любых химических веществ, независимо от пути их поступления, уровня воздействия и показателя, по которому оценивается действие токсиканта, характеризуется затухающей колебательной кривой. Сделан вывод, что характер изменения адаптационной способности организма не является случайным и единичным, он универсальный и обусловлен причинно-следственной связью между химическим агентом ОС и определенной совокупностью внутренних свойств БС. Отмечается также, что биологический адаптационный отклик системы может иметь временное запаздывание, зависящее от типа яда и пути его поступления в организм. Отклик системы при таких воздействиях яда в переносимых дозах представляет собой затухающую, осциллирующую кривую, стремящуюся к некоторому установившемуся значению. Длительность осцилляции наблюдали до десятков суток при длительности первичных импульсов (поступление яда) в пределах одних суток.

Следуя выводам работы [8], изменение параметра $\mu(\tau)$, связанное с «внутренними» свойствами БС — запаздыванием её отклика на изменение внешнего воздействия и «подстройку» к оптимальному состоянию, можно учесть математически, введя соответствующие функции:

$$\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau) \cdot \{1 - \exp[-\tau/\tau_1]^\gamma\} \times [1 + \alpha \cdot \exp[-\tau/\tau_2] \cdot \sin(\beta \cdot \tau)], \quad (5)$$

где $\mu_{en}(\tau)$ — функция изменения интенсивности внешнего негативного воздействия ОС, γ и τ_1 — параметры, характеризующие запаздывание отклика БС, τ_2 — характерное время релаксации процесса затухания, α и β — амплитуда и круговая частота осцилляции (рис. 3). Из выражения (5) следует, что в случае $\mu_{en}(\tau) = \text{const}$, α порядка единицы и $\gamma > 1$, начиная с момента времени $\tau=0$, постоянное значение $\mu(\tau)$ с точностью до 5% достигается при значении $\tau \cong \bar{\tau} = 3(\tau_1, \tau_2)_{\max}$, так как

$$\exp(-\tau/\tau_1)|_{\tau=\bar{\tau}} \cong 0,05. \quad (6)$$

При значениях $\tau > \bar{\tau}$ с точностью не хуже 5% можно считать, что $\mu(\tau) = \mu_{en}(\tau)$.

Моделирование детской смертности

Детская смертность, как правило, различная и высокая, существенно выше, чем в 20–40 лет, заметно различается в зависимости от места рождения ребенка, социальных условий, медицинского обслуживания. Максимум детской смертности наблюдается сразу после рождения ребенка и в послеродовой период в первый год жизни, уменьшаясь, примерно, к 10–15 годам [12, 21]. Дети могут рождаться с врожденными дефектами (пороками), испытывать родовые травмы и сильный нервный стресс при рождении, попадая в новую для него ОС. Таким образом, БС исходно может быть подвергнута негативному воздействию — краткосрочному (стресс при рождении, родовые травмы) или долгосрочному (дефекты БС, возникающие в процессе развития плода), которое необходимо учитывать при дальнейшей адаптации БС.

Базовая математическая модель предполагает одинаковые условия состояния детей при рождении. Вариабельность базовой модели, необходимая для описания реально наблюдаемой клинической картины детской смертности и последующего влияния исходных дефектов БС, может быть достигнута введением параметра начального негативного воздействия $\mu_0(\tau)$, дополнительного к параметру негативного воздействия ОС $\mu_1(\tau)$ (физические и социальные факторы), изменяя его амплитуду, длительность и характер зависимости от времени:

$$\mu(\tau) = \mu_0(\tau) + \mu_1(\tau). \quad (7)$$

При явном отличии детской смертности от смертности в зрелом возрасте можно отыскать характеристики параметра $\mu_0(\tau)$ по результатам клинических наблюдений за состоянием ребенка и наилучшего соответствия показателей состояния БС результатам модельных расчетов.

Моделирование смертности долгожителей

Хотя медицинская статистика наблюдений за долгожителями невелика, тем не менее, имеющиеся клинические факты констатируют существенное замедление с возрастом скорости их смертности [12]. Модель Гомпертца—Мейкхема и базовая математическая модель это не учитывают. Анализ характера замедления интенсивности смертности долгожителей позволяет это замедление учесть введением дополнительного коэффициента θ в показатель экспоненты в уравнении (1) в виде $\exp[\mu/(1-\theta \cdot D)]$, $0 \leq \theta < 1$. Введение такого коэффициента позволяет исключить срыв адаптации, происходящий математически при бесконеч-

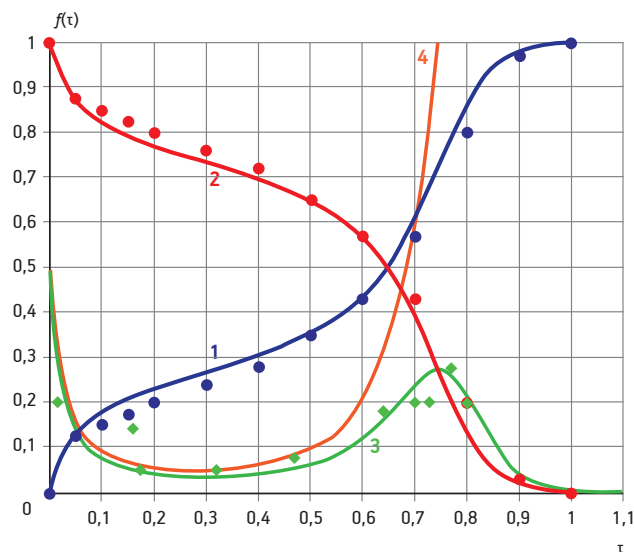


Рис. 4. Сравнение рассчитанных по кинетической модели и экспериментальных данных для мужского населения Швеции за 1990–1910 гг., приведенных в [11]:

— рассчитанные по кинетической модели показатели смертности $D(\tau)$ (кривая 1), дожития $(1-D(\tau))$ (кривая 2), плотности вероятности смертности $\frac{\partial D}{\partial \tau}$ (кривая 3) и интенсивности смертности $\frac{\frac{\partial D}{\partial \tau}}{1-D}$ (кривая 4).

Кинетическое уравнение смертности с подобранными параметрами имеет вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D) \cdot \exp\left(\frac{1,61}{1-0,49D}\right) - 41,1 \cdot D \cdot (1-D)^3.$$

Точками обозначены экспериментальные показатели смертности и дожития, а также плотности вероятности смертности, взятые из [11]. Значение $\tau=1$ соответствует значению $\tau=100$ лет

но большой скорости $\frac{\partial D}{\partial \tau}$ и, после некоторых значений τ , замедлить процесс накопления повреждений D до нулевой скорости при $D=1$. При этом начало замедления процесса будет зависеть от величины θ : чем больше θ , тем при меньших значениях D будет наблюдаться уменьшение скорости повреждений (рис. 4).

В окончательном варианте, с учетом всех наблюдаемых особенностей существования БС в процессе ее взаимодействия с ОС, уравнение кинетики старения примет вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot \exp[\mu(\tau)/(1-\theta \cdot D)] - \kappa \cdot D^{m_r} (1-D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau/\tau_r), \quad (8)$$

где $\mu(\tau) = \sum_{i=1}^n \mu_i(\tau)$, а источники i -х негативных нагрузок $\mu_i(\tau)$, их интенсивность, длительность и характер зависимости от времени определяются социальными условиями (для человека), видом и качеством ОС (вода, воздух, почва, продукты питания), типом воздействия (химическое, радиационное, биологическое и др.), повреждениями за-

родыша в процессе развития, родовыми травмами, стрессом при рождении и др.

При импульсных токсических воздействиях на БС, когда время внешнего воздействия существенно меньше характерного времени биологического отклика БС, следует учитывать запаздывание биологического отклика БС. Динамика старения и риски состояния здоровья отыскиваются численным интегрированием уравнения (8):

$$D(\tau) = \int_0^{\tau} \frac{\partial D(\tau)}{\partial \tau} d\tau. \quad (9)$$

Продолжительность жизни (долговечность) БС $\tau = \tau_{mb}$ отыскивается из решения (9) при значении поврежденности БС $D=1$, то есть из решения уравнения $\int_0^{\tau_{mb}} [\partial D(\tau) / \partial \tau] d\tau = 1$. Биологический возраст БС определяется степенью поврежденности D .

Кинетическое уравнение (8) содержит параметры, которые могут быть взяты из специальных медико-экологических экспериментов и обследований состояния здоровья населения и качества ОС, начиная с условий её стационарности. Это позволяет вначале исключить параметры нестационарности, а затем сократить и иные, исходя из максимальной простоты модели и достаточной точности оценок, рассматривая отдельно периоды детства, зрелости, старости и долгожительства.

Для каждой индивидуальной БС вследствие действия второго начала термодинамики (закона возрастания энтропии) физическая гибель системы со временем неизбежна. Закон предполагает неизбежность накопления хаоса со временем в любой открытой системе. Вследствие этого типы старения могут проявляться множеством конкретных механизмов старения как в одном организме, так и для организмов разных видов — синдром иммунодефицита, клеточной дистрофии, снижение репарационной регенерации и повышение риска возникновения опухолей, общее снижение функций организма, органов, клеток, мембран, метаболические изменения, синдром хронической дезадаптации и другие изменения всех регуляторных процессов (нервных, эндокринных и др.) [1, 4, 10, 12, 15, 21]. Различные механизмы старения приводят к одному и тому же интегральному результату — накоплению повреждений БС и, как следствие, ослаблению адаптации.

Количество параметров, требуемых для описания кинетики старения, в общем случае определяется степенью детализации решения: для каждой индивидуальной БС, каждой когорты и популяции

будет свой набор параметров, отличающихся в той степени, в какой наблюдаются реальные отличия индивидуальных БС или их множеств, с теми особенностями, которые обусловлены характеристиками ОС.

Однако, как следует из наблюдений и представленной математической модели, отражающей реальные свойства БС, скорость процесса старения может быть замедлена, поврежденность системы уменьшена, а долговечность увеличена при уменьшении интенсивности негативных нагрузок и повышении адаптационных способностей БС.

Уменьшение скорости старения

Рассмотрим два возможных случая уменьшения скорости старения — изменение внешнего воздействия (внешних условий ОС) и саморегуляцию.

В первом случае наиболее эффективными являются целенаправленные действия по уменьшению уровня негативного воздействия ОС — $\mu(\tau)$. Такое управленческое воздействие может быть предпринято лишь на основе установления этиологии заболевания и основного источника негативного влияния. Надежное установление причины и источника негативного воздействия ОС может быть осуществлено на основе медико-экологического мониторинга состояния здоровья БС, качества ОС и оценок рисков здоровья [6]. Уменьшение интенсивности негативного воздействия приводит к изменению уровня состояния здоровья БС, соответствующего меньшей скорости старения и увеличению продолжительности жизни (см. рис. 2). Медицинское вмешательство может привести лишь к временному улучшению состояния здоровья, так как возврат БС в те же внешние условия приведет к продолжению процесса старения при той же интенсивности негативного воздействия ОС. Кардинальным является принятие управленческих решений, обеспечивающих либо исключение источника негативного воздействия, либо существенное уменьшение уровня этого воздействия. Медицинское вмешательство, устраняющее родовые и родовые негативные воздействия, может существенно уменьшить детскую смертность.

Можно полагать, что возможен и другой механизм уменьшения скорости старения, основанный на активном саморегулировании процесса адаптации, благодаря прямой биологической функциональной связи между интенсивностью негативного воздействия $\mu(\tau)$ и скоростью адаптации БС. Введем такую связь в рекомбинационный член уравнения (8):

$$\partial D / \partial \tau = (1 - D)^{m_d} \cdot \exp[\mu(\tau) / (1 - \theta \cdot D)] - \kappa \times \\ \times [1 + \delta \cdot \mu(\tau)] \cdot D^{m_r} \cdot (1 - D)^{m_{em}} \cdot \exp(-\tau / \tau_r), \quad (10)$$

где $\delta > 0$ — параметр, отражающий степень отклика рекомбинационной способности БС на негативное воздействие. Введение такой зависимости, особенно при надкритических значениях $\mu(\tau)$, может возвращать БС в «условно подкритическое» состояние, скорость старения при котором будет уже определяться не столько первым деструктивным членом, сколько биологически определенным временем релаксации τ_r , входящим в экспоненциальный множитель рекомбинационного члена уравнения (10). Однако при выходе БС из зоны подкритических состояний её по-прежнему неизбежно ждет срыв адаптации.

Рассмотренный вариант саморегулирования является гипотетическим. Возможность и характер БС осуществлять единичные или повторные акты саморегулирования требует специального медицинского экспериментального подтверждения. Саморегулирование можно также учесть, сделав в рекомбинационном члене замену $D^{m_r} \rightarrow (D + \xi \cdot \mu)^{m_r}$.

Экспериментальное определение степени повреждения биологической системы

Очевидно, что такой показатель должен быть сформирован через комплекс характеристик оценки биологического возраста, степени старения, состояния здоровья. В опубликованных работах можно выбрать такие характеристики [1, 6, 10, 15, 20, 21]. Формирование полного и достаточного множества этих показателей может осуществляться лишь специалистами разных областей клинической и токсикологической медицины, геронтологии, медицинской статистики, экологической медицины и других наук, сопряженных с проблемами старения. Однако в общем виде степень повреждения БС количественно может быть сформулирована в виде:

$$D(\tau) = \sum_{i=1}^n g_i \cdot \frac{N_i(\tau)}{N_{icr}}, \quad (11)$$

где n — полное число показателей повреждения БС, $N_i(\tau)$ и N_{icr} — текущее значение i -го показателя старения БС и критическое значение этого показателя, соответствующее срыву адаптации и достижению значения $D=1$, g_i — весовой множитель i -го показателя старения, отражающий степень влияния каждого из них на процесс старения. При этом должно соблюдаться условие нормировки весовых множителей: $\sum_{i=1}^n g_i = 1$. Весовые множители могут устанавливаться экспертно.

Заключение

Наблюдаемый с определенного возраста (примерно с 30–40 лет) стохастический процесс устойчивого возрастания смертности населения (Gompertz, 1820, 1825) при статистической обработке хорошо аппроксимируется экспоненциальной функцией. Позже к экспоненциальной функции был добавлен дополнительный постоянный член (Makeham, 1860), учитывающий наблюдаемую для всех возрастов, примерно постоянную, небольшую компоненту смертности. Однако две возрастные группы — дети от рождения до 10–15 лет и долгожители — не подчинялись закону Гомпертца—Мейкхема.

К настоящему времени разработано множество моделей старения и смертности, представленные в наиболее полных обзорах математического моделирования в геронтологии и аналитических работах [1, 7, 9, 12, 14, 15, 17], намечена программа научных исследований в области математического моделирования старения [16]. В соответствии с классификацией теорий старения, сгруппированных по уровню интеграции (организменный, органный, клеточный и молекулярный), приведенной в [1], как отмечают авторы этой классификации (D. Yin, K. Chen, 2005), 24 из 28 упомянутых ими теорий рассматривают старение «как последствие разнообразных внешних воздействий на процесс жизни, то есть определяют старение как пассивное накопление повреждений». Этот вывод согласуется и с мнением Г. Иваницкого, отмечающего, что: «Вариации случайного процесса в изменении внешней среды позволили живым системам построить стратегию селекции удач на основе памяти на разных иерархических уровнях живого — от макромолекул до биосферы в целом...» [11]. В. Н. Анисимов отмечает, что «разработанные теории старения в пределе сводятся к двум группам — стохастической (сумма неблагоприятных случайных событий) и программируемой (старение — это заложенная природой, эволюцией и т. д. программа)» [1, с. 54]. В то же время, отмечается, что традиционное деление теорий старения на два указанных выше типа устарело и требуется создание унифицированной теории старения.

Предложенная в настоящей работе кинетическая теория старения живых систем является попыткой описать математически в общем виде старение как процесс непрерывного взаимодействия БС любого иерархического уровня с ОС в виде постоянной адаптации к ней на основе кинетики

процессов структуризации—деструктуризации системы с момента рождения БС до ее перехода в новое состояние (патология, смерть).

Рассмотренный кинетический подход отражает современные представления физики о существовании жизни, как о процессе детерминированной случайности или случайной детерминированности [11]. Этот принцип дуализма развития жизни отмечался и ранее [5]: «Инструкции, закодированные в геноме, „фильтруются“ через сеть ограничений развития, создавая набор возможных фенотипов. На этой стадии работает естественный отбор, сохраняя лишь генотипы, которые адаптируются».

Одним из параметров предложенной математической модели является параметр негативного воздействия, отражающий как внешнее воздействие ОС (антропогенное и природное), так и внутренние негативные факторы, возникающие в процессе развития зародыша, при рождении, а также в процессе жизни. Учет временной зависимости этого параметра позволяет существенно расширить возможности модели.

Наиболее сложным членом в математической модели является член структуризации (адаптации) БС, который отражает обратную связь в БС на разрушающие процессы: чем больше степень деструкции, тем больше скорость восстановления функций БС. Однако в дальнейшем такая зависимость нарушается из-за истощения адаптационных ресурсов, и срыв адаптации становится неизбежным. В модель принципиально возможно ввести процесс саморегулирования БС за счет введения прямой зависимости параметра адаптации от величины параметра негативного воздействия. Можно предположить, что БС находится в состоянии непрерывного колебательного процесса вблизи критического состояния. Это аспект требует дальнейшего развития модели.

Биологический возраст определяется степенью повреждения БС — $D(\tau)$. Биологическое время τ течет с разной скоростью в зависимости от биологического возраста D , в то время как астрономическое время t течет с постоянной скоростью. Скорость течения биологического времени определяется зависимостью скорости изменения степени повреждения D от времени τ , которая нелинейна. Большие скорости течения биологического времени наблюдаются в детском возрасте и в старости, наименьшее — в зрелом возрасте и среди долгожителей.

По-видимому, генетический параметр является наиболее устойчивым в течении всей жизни БС.

Однако даже небольшие вариации генетического параметра E_g могут существенно повлиять на биологическое время. Так, например, при номинальном значении $E_g = 5$ биологическое время БС со значением $1,05 \cdot E_g$ будет течь примерно в 1,3 раза медленнее времени другой БС, имеющей номинальное значение E_g .

Кинетическая математическая модель старения, построенная на конкуренции двух противоположно направленных процессов — деструкции и структурирования функциональных связей БС, предполагает критическое явление: срыв адаптации при негативных воздействиях выше критических и более медленный процесс старения при меньших нагрузках с последующим срывом адаптации из-за истощения адаптационных ресурсов. Подобные критические явления наблюдаются и при иных видах конкурирующих процессов в неживых системах [18, 19]. Количественный показатель степени повреждения $D(\tau)$ должен содержать комплекс измеряемых или экспертно оцениваемых характеристик здоровья, нормированный на единицу.

Предложенная структура математической модели старения и её параметры позволяют описывать известные результаты наблюдений медицинской статистики, потенциально оценивать риски заболеваний и патологий как индивидуальной БС, так и их когорт и популяций, идентифицировать негативные воздействия. Модель является гибкой, позволяет развивать подход к саморегулированию БС, вводить начальные условия кинетики адаптации, возникновение повреждений при развитии зародыша, моделирование физиологических процессов в организме и их взаимодействие на основе разного типа разветвленных аутокаталитических реакций в элементах БС и регулирующего системобразующего фактора, определяемого основной целью БС. Наконец, важно подчеркнуть, что основой предложенной кинетической теории старения живых систем явилась кинетическая теория прочности твердых тел (неживых систем) [2], — математические модели имеют одинаковое математическое описание кинетики разрушения и одинаковую структуру. Различие заключается в физическом смысле рекомбинации разрушенных связей и в более сложной кинетике процесса деструкции—структурирования. Для живых систем рекомбинация определяется воспроизведением состарившихся клеток, а для неживых — к восстановлению разорванных связей в результате случайных тепловых флуктуаций. Никаких иных принципиальных

отличий в кинетических теориях старения живых и неживых систем не наблюдается [11].

Главное — рассчитывай на себя, будь оптимистом и веди здоровый и творческий образ жизни. И при завершении творческого долголетия и физически полноценной жизни перед последним срывом адаптации попробуй утешиться тем, что индивидуальная гибель есть основа бессмертия вида и биосферы и, возможно, перехода в состояние иного качества.

Авторы благодарны профессору медицины В. Д. Гладких за большую помощь в поиске специальной медицинской литературы и профессиональное мнение при обсуждении концепции кинетической теории, педиатру В. И. Балюлину за полезные творческие дискуссии по разделам теории, а также Е. А. Викторовой за профессиональные консультации по химическим вопросам и помощь при оформлении статьи.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Викторов А. А. Методология прогнозирования стойкости твердых тел при тепловых, химических и радиационных воздействиях: Дис. докт. техн. наук. М., 1990.
3. Викторов А. А., Холоднов В. А., Гладких В. Д., Алехнович А. В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтол. 2013. № 1. С. 52–57.
4. Водопьянов П. А. Устойчивость в развитии живой природы. Минск: Наука и техника, 1974. С. 34–37.
5. Волькенштейн М. В. Биофизика. М.: Наука, 1981.
6. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедиас, 1998. С. 131–136, 292–300.
7. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука и др. М.: Бинум. Лаб. знаний, 2007.
8. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986.
9. Голубев А. Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. Обобщенный закон Гомпертца—Мейкхема // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 60–73.
10. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Старение: Механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997.
11. Иваницкий Г. Р. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // УФН. 2010. Т. 180. № 4. С. 337–369.
12. Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М. Математические основания геронтологии / Под ред. В. Н. Крутько. М.: Едиториал УРСС, 2002.
13. Лисицин Ю. П., Петленко В. П. Детерминационная теория медицины: Доктрина адаптивного реагирования. СПб.: Гиппократ, 1992.
14. Машинцов В. А., Кузнецов А. А., Лебедева М., Новосельцев В. Н. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий. М.: Изд-во физ.-мат. лит-ры, 2010.
15. Мякотных В. С. Основные теории старения: краткая аннотация для практических врачей. М.: Госп. вестн. 2005. № 2. С. 25–28.
16. Новосельцев В. Н., Михальский А. И. Математическое моделирование и старение: Программа научных исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 117–128.
17. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А. Здоровье, гомеостаз и долголетие // Успехи геронтол. 2012. Т. 2. № 3. С. 187–195.
18. Семенов Н. Н. Кинетика сложных гомогенных реакций // ЖФХ. 1943. Т. 17. № 4. С. 187.
19. Холоднов В. А. Отображение моды Гейгера лавинных р-и-п фотодиодов элементарными функциями // Письма в ЖТФ. 2009. Т. 35. Вып. 16. С. 10–18.
20. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей. М.: Хризостам, 2001.
21. Экологическая педиатрия / Под ред. А. Д. Царегородцева и др. М.: Триада-Х, 2011.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 58–65

A. A. Victorov¹, V. A. Kholodnov²

THE KINETIC THEORY OF THE AGING OF LIVING SYSTEMS

¹ The Scientific-Practical Centre «Medico-Biological Safety», 21 bld. 1, f. 143, ul. Smolnaya, Moscow 125493; e-mail: a-victorov@mail.ru; ² V. A. Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, 11, bld. 7, ul. Mokhovaya, Moscow 125009; e-mail: vkholodnov@mail.ru

Kinetic theory of aging of living systems is proposed. Theory is based on the concept of continuous adaptation of biological system (BS) from its birth to changing conditions of environment (ENV). Adaptation rate as rate of risk of destructions accumulation in BS is studied as competition between two simultaneous processes: BS destruction and recombination of damages defined by kinetics of autocatalytic chemical reactions. Kinetic theory assumes critical phenomenon: failure of adaptation when intensity of ENV impact becomes higher some critical level. Choice of parameters of kinetic mathematical model and accounting dependence of ENV impact intensity on time allows describing the following results observed in medical practice: child mortality, depletion of adaptive reserves, slowing the rate of aging of long-living persons, damped harmonic oscillations of biological response at pulse toxic intervention and to estimate risks of disease and death.

Key words: theory, kinetics of aging, adaptation, destruction, recombination, autocatalytic chemical reaction

Н. Я. Вайсман¹, М. Д. Голубовский², Ю. Ю. Илинский^{1,3}

РАЗЛИЧИЯ В ПАРАМЕТРАХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ЕЕ ПОЛ-СПЕЦИФИЧНОСТИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА И ИХ МОДЕЛИРОВАНИЕ НА ДРОЗОФИЛЕ

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10;² Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, California 94720, USA;³ Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск-90, ул. Пирогова, 2; e-mail: weisman@bionet.nsc.ru

Среди многих неясных явлений в биологии и генетике старения и биодемографии межпопуляционные различия в продолжительности жизни и пол-специфичные различия как общебиологические явления занимают особое место. На модельном объекте дрозофиле авторы провели генетико-популяционный анализ изменчивости ряда параметров продолжительности жизни (ПЖ), исследуя динамику, пол-специфичность старения и смертности в зависимости от географического происхождения популяций. Изучали также изменение этих параметров в условиях стресса. Исследованные шесть линий из природы при оптимальной температуре разделили на три группы соответственно уровню ПЖ и дифференциации по половому диморфизму. Очевидно, исходные природные популяции полиморфны по генам, регулирующим общий уровень ПЖ и ее пол-специфичный характер. Подобные закономерности были обнаружены нами для двух длительно размножающихся в лаборатории инбредных стандартных линий *Canton S* и *Oregon R*. Содержание исходных линий при повышенной стресс-температуре 29 °С почти вдвое снижало ПЖ насекомых и сглаживало межлинейные различия. При этом ранги линий в отношении ПЖ практически не менялись. Однако существенно менялся характер полового диморфизма. Возможно, гены, влияющие на ПЖ, имеют зависимый от среды характер действия и наиболее активны при 25 °С, а при стрессовой температуре их действие подвергается супрессии. Сопоставление модельных данных с таковыми у человека позволяет прогнозировать потенциальный спектр генетико-демографических различий в отношении ПЖ и степень их зависимости от стресса.

Ключевые слова: продолжительность жизни, генетическая линия, выживаемость, смертность, половой диморфизм, генетика популяций, тепловой стресс

Среди многих неясных явлений в биологии и генетике старения и биодемографии межпопуляционные различия в продолжительности жизни (ПЖ) и повышенная смертность особей мужского пола как общебиологические явления занимают особое

место. В обзоре J. Hamilton [29] 1948 г. по дифференциальной смертности полов в гетерогенных популяциях разных видов у 89 % из 70 изученных видов средняя ПЖ самцов была короче, чем у самок. У большинства остальных видов не было половых различий по ПЖ, и лишь в отдельных случаях ПЖ самцов была больше, чем у самок [7].

Более долгая ПЖ женщин в гетерогенных популяциях человека регистрируется, по крайней мере, с середины XVIII в. [15, 16, 19, 25, 39]. Женщины живут дольше практически во всех странах мира [45]. По данным Статистического бюро ООН за 1967 г., опубликованным в 18-м Демографическом вестнике ООН, во всех странах мира (за небольшими исключениями — Камбоджа, Индия и некоторые другие), отмечена более высокая средняя ПЖ женщин. Подобную закономерность отмечали как на уровне максимальной средней ПЖ (например, в США мужчин — 66,8 года, женщины — 73,7; в Японии — 67,73 и 72,95; в Швеции — 71,6 и 75,7, соответственно), так и на уровне минимальной (в Бразилии мужчин — 39,3, женщин — 45,3; в Гвинее — 26 и 28, соответственно) [7]. Во Франции в 1996 г. разрыв между ожидаемыми значениями ПЖ мужчин и женщин составлял 7–8 лет. В то же время, в Великобритании разница между полами по ПЖ составляла 4,9 года [25]. В 2000–2005 гг. в большинстве развитых регионов ожидаемая ПЖ мужчин составляла 71,9 года (78,3 в Японии) и женщин — 79,3 (86,4 в Японии) [20].

Соотношение между ПЖ женщин и мужчин в гетерогенных географически удаленных популяциях неодинаково. Оно различно не только в разных странах, но может не совпадать и в разных регионах одной страны. Дифференциальную длительность жизни полов исследуют с помощью демографических документов, фамильного анализа,

близнецового метода [24]. По демографическим документам в Италии среди 1 162 человек, достигших 100 лет и более, обнаружено значительное превышение численности женщин по сравнению с мужчинами. В то же время, две выборки долгожителей с острова Сардинии (222 человека) и из провинции Мантуя на севере Италии (43 человека) различались по соотношению полов. В Сардинии соотношение женщина : мужчина равнялось 2:1; во всей Италии — 4:1, в Мантуе — 7:1. Позднее соотношение женщина : мужчина в Италии среди достигших 100 лет и более приблизилось к 5:1 и стало примерно таким же, как и в других странах [23].

По данным Службы государственной статистики Российской Федерации, возрастной состав населения России характеризуется существенной гендерной диспропорцией. Численность мужчин на 1 января 2010 г. составила 65,6 млн, женщин — 76,3 млн (на 10,7 млн (16,2 %) больше). На 1 000 мужчин приходилось 1 162 женщины. Численное превышение женщин над мужчинами отмечалось с 29 лет и с возрастом увеличивалось. Во многих областях и больших городах европейской части России на 1 000 мужчин приходилось 1 246–1 221 женщина. Только в Камчатском крае и Чукотском автономном округе женщин было меньше: на 1 000 мужчин — 986–949 женщин. Среди людей 65 лет и более женщины составляли более $\frac{2}{3}$ (68,7%). Средний возраст жителей страны составлял 38,9 года, мужчин — соответственно, 36,2 года, женщин — 41,2 года [11].

В США в начале XXI в. (2000 г.) соотношение мужского и женского населения составляло 49,1 к 50,9 %, или в абсолютном выражении 138,1 млн мужчин к 143,4 млн женщин. Количество женщин почти на 2 % (или на 5,3 млн) превышало численность мужского населения страны. Средний возраст мужчин в 2000 г. также был меньше, чем у женщин: 34,4 и 36,5 года, соответственно [13].

Таким образом, половина популяции (мужчины) живет примерно на 10 % меньше, чем другая половина популяции (женщины) [20, 23]. Возможной причиной неодинаковой ПЖ у мужчин и женщин могут быть разные скорость старения и динамика смертности, когда один пол переживает другой. Соотношение ПЖ разных полов может определяться различиями в смертности после 65 лет [45].

Особое внимание привлекают исследования половых различий по ПЖ в относительно гомогенных популяциях человека, аналогах инбредных линий животных. Такие высоко гомогенные попу-

ляции представляют собой сообщества адвентистов седьмого дня с браками внутри сообщества. Интересные данные получены при сравнении уровня выживаемости у адвентистов седьмого дня Кракова (236 человек, 86 мужчин и 150 женщин) и общей популяции Польши. В отличие от выборки из общей популяции Польши, у адвентистов выживаемость после 40 лет у женщин и мужчин была одинаковой, а ожидаемая ПЖ мужчин значительно превышала соответствующее значение в генеральной популяции Польши. Кривые выживаемости у обоих полов адвентистов совершенно совпадали и были существенно выше, чем в основной популяции Польши [32].

Другим примером исследований половых различий по ПЖ в гомогенных популяциях является изучение популяции ордена амишей Ланкастера в Пенсильвании. Популяция амишей идеальна для изучения генетического влияния на ПЖ, она состоит из близких родственников с очень редкими браками амишей с не амишами. У них сохранились генеалогические записи с датами рождения и смерти почти всех потомков. В исследовании были представлены 1 655 человек, родившихся до 1890 г., зарегистрированных в генеалогии, проживших до 30 лет с известной датой смерти. Средний возраст при достижении смерти у мужчин и женщин в этой популяции был одинаков — $70,7 \pm 15,6$ года — и не менялся со временем. Динамика смертности такова, что примерно до возраста 62 года у женщин смертность немного выше, чем у мужчин, после этого возраста различия по выживаемости между полами практически исчезают [37, 38].

Таким образом, ПЖ и ее гендерная специфика — сложные свойства, которые зависят от генетических факторов, внешней среды и взаимодействия между ними. Исследование этих свойств в популяциях человека затруднено из-за практического отсутствия подходящего популяционного материала, редкости необходимых демографических данных. Высокая степень консервативности генов и клеточных сигнальных путей у разных видов позволяет изучать механизмы ПЖ на модельных объектах. Идеальной моделью для этих целей является дрозофила с ее коротким временем воспроизводства, высокой плодовитостью, хорошо изученными генетическими ресурсами и рядом известных генов, контролирующих ПЖ [22, 30].

Дрозофилу используют как модель для исследований старения и ПЖ, начиная с работ 1920-х гг. основателя генетической демографии R. Pearl с коллегами [41]. «Этот организм имеет большие

преимущества перед другими, так как благодаря Моргану хорошо изучены его генетические тенденции. Более того, при определенных условиях обнаруживается любопытное сходство между средней ПЖ и распределением вариант у человека и дрозофилы, если посчитать, что один день жизни дрозофилы примерно равен одному году жизни человека»¹.

В настоящей работе мы приводим данные по генетико-популяционному анализу изменчивости ПЖ у дрозофилы. Цель работы — исследование ряда параметров, связанных с динамикой старения и смертности, ПЖ в разных линиях и популяциях в зависимости от их географического происхождения, генетических различий и пола. Мы также анализировали, как эти параметры изменяются в случае попадания исходных популяций в условия стресса. Сопоставление этих модельных данных с таковыми у человека позволяет прогнозировать потенциальный спектр генетико-демографических различий в отношении ПЖ и степени их стресс-устойчивости.

Материалы и методы

Линии *Drosophila melanogaster*. В работе использованы линии из фонда лаборатории генетики популяций ИЦиГ СО РАН. Шесть линий разной степени инбридинга, выделенные из природных популяций Бишкека (Кыргызстан 2004, Вi90), Чемала (Алтай 2003, 335), Умани (Украина 2004, U4), Тбилиси (Грузия 1989, w181), Гомеля (Белоруссия 1980, w75), Ташкента (Узбекистан 1989, w153), и две нормальные лабораторные линии *Canton S (CS)* и *Oregon R (OR)*.

Тест на продолжительность жизни. Для проведения опыта размножали линии при нормальной температуре 25 °С. Затем под бинокулярной лупой отбирали самок и самцов каждой линии в течение суток после вылета имаго. Для отбора животных наркотизировали эфиром. Дрозофил рассаживали в одинаковые сосуды, содержащие стандартную питательную среду, до 50 мух в каждый. Самок содержали отдельно от самцов. В вариантах опытов использовали по 150–300 мух каждого пола. Сосуды с дрозофилами помещали в термостаты с постоянными температурами 25 и 29 °С. Каждые 1–3 сут мух пересаживали на свежий корм и вели

регистрацию смертности вплоть до завершения цикла жизни у всех мух линии.

Для определения достоверности различий между средними значениями ПЖ применяли критерий Стьюдента, между кривыми выживаемости — log-rank тест.

Результаты и обсуждение

Анализ полиморфизма линий из природы по ПЖ. Изученные шесть линий из природы сильно дифференцированы по генотипам, вызывающим различия в общей ПЖ и характере полового диморфизма.

При оптимальной температуре они разделились на три группы. В первую группу попали линии Вi90, 335 с относительно высокой ПЖ у самок и самцов (более 80 и 71–79 сут, соответственно); во вторую — линии U4, w181 с промежуточной ПЖ (66–76, 60 сут и менее) и в третью — линии w75, w153 с относительно низкой ПЖ (47–52 сут самки, 54–56 сут самцы). Соответственно уровню ПЖ между линиями из природы очевидна дифференциация по половому диморфизму. В первой и второй группах время жизни самок равно или превышает ПЖ самцов; в третьей группе ПЖ самок ниже, чем у самцов (табл. 1, 2; рис. 1).

Возможно, что исходные природные популяции различались по частотам генов, регулирующих общий уровень ПЖ и ее пол-специфичный характер: в популяции из Киргизии (Бишкек, Вi90) распространены гены, которые сдвигают значение ПЖ примерно на 25 % выше среднего уровня, а в популяции Белоруссии (Гомель, w75) — на 25 % ниже среднего уровня. Эти же гены, видимо, сильнее действуют в обоих направлениях у самок, вызывая различия в половом диморфизме.

На рис. 2 сопоставлены кривые выживаемости природных линий. В каждой из трех выделенных нами групп динамика смертности у самок и самцов сходна. Между группами видны явные отличия по профилю ПЖ. В долгоживущей линии Вi90 в течение первых $\frac{2}{3}$ жизни погибает лишь около 20 % насекомых обоих полов, при этом уровень смертности весь этот период относительно низок и постоянен. Массовая смертность наступает в позднем возрасте.

В линии из средней группы U4 смертность самцов в первой половине жизни выше, чем у самок, и массовая гибель начинается раньше. В линии с короткой ПЖ w75 самцы и самки умирают постепенно на протяжении всей жизни, но во второй поло-

¹ Pearl R., Parker S. L. Experimental studies on the duration of life // Amer. Nat. 1921. Vol. 55. P. 481–509.

Таблица 1

Продолжительность жизни в шести природных и двух лабораторных линиях *D. melanogaster*

Линия	ПЖ, сут			
	самки		самцы	
	$m \pm \delta$	max	$m \pm \delta$	max
Ві90 (Киргизия, 2004)	81,3±1,8	102	78,8±1,3	102
335 (Алтай, 2003)	81,3±1,8	107	70,9±1,5	99
U4 (Украина, 2004)	76,7±1,7	99	60,9±2,2	98
w181 (Грузия, 1989)	66,1±1,0	93	59,7±1,0	81
w75 (Белоруссия, 1980)	47,4±1,6	79	56,0±1,6	80
w153 (Ташкент, 1989)	51,6±1,0	64	54,9±1,3	65
<i>Canton S</i> (лабор)	55,9±0,9	81	26,6±0,5	42
<i>Oregon R</i> (лабор)	47,9±0,5	54	41,1±0,5	48

Таблица 2

Соотношение значений средней продолжительности жизни самцов и самок (SR) при нормальной и стрессовой температурах в линиях *D. melanogaster*

Линия	$m_{\text{самцы}} : m_{\text{самки}}$	
	25 °С	29 °С
	Ві90 (Киргизия, 2004)	0,97
335 (Алтай, 2003)	0,87	0,95
U4 (Украина, 2004)	0,79	0,85
w181 (Грузия, 1989)	0,90	1,08
w75 (Белоруссия, 1980)	1,18	0,91
w153 (Ташкент, 1989)	1,06	1,05
<i>Canton S</i> (лабор)	0,48	0,68
<i>Oregon R</i> (лабор)	0,86	0,9

вине между ними возникают заметные различия в динамике смертности. Самцы умирают медленнее, кривая выживаемости имеет более пологий вид, что и отражено в более высоком по сравнению с самками среднем значении ПЖ самцов.

В условиях стресса при повышенной температуре 29 °С ранги природных линий в отношении ПЖ практически не изменились. Линия Ві90 сохранила относительно высокую ПЖ. Во всех природных линиях ПЖ уменьшилась в 1,5–2 раза и одновременно существенно изменился характер полового диморфизма. Отсюда следует важный вывод, что

гены, влияющие на ПЖ, имеют зависимость от среды характер действия (см. рис. 1, табл. 2).

Анализ ПЖ лабораторных линий. Подобные закономерности в отношении ПЖ были установлены нами для двух длительно размножающихся в лаборатории инбредных стандартных линий *Canton S* и *Oregon R*. Сравнение показателей ПЖ при оптимальной температуре 25 °С для *Canton S* и *Oregon R* указывает как на определенное сходство, так и на различие их генотипов. В обеих линиях *Canton S* и *Oregon R* наблюдается отчетливый половой диморфизм по ПЖ — самцы умирают

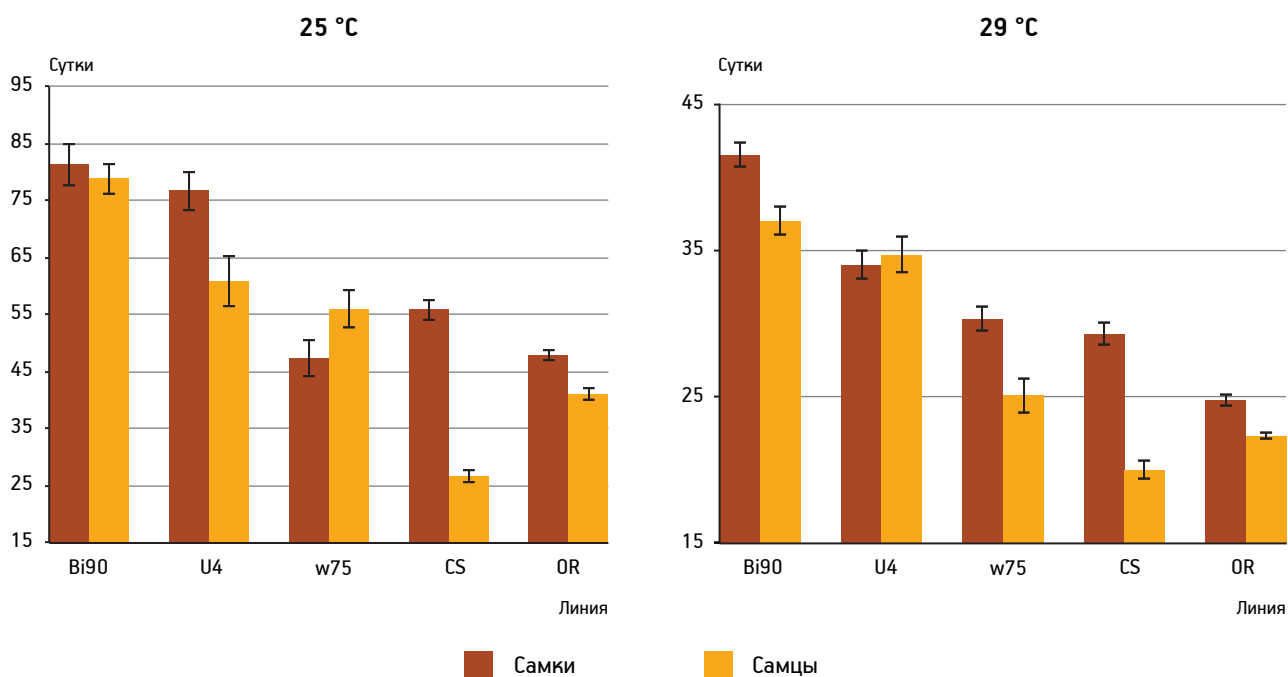


Рис. 1. Сравнение природных и лабораторных линий по уровню ПЖ и половому профилю. Слева направо — три линии из популяций (первая, вторая, третья группы) и две лабораторные линии (*Canton S* и *Oregon R*)

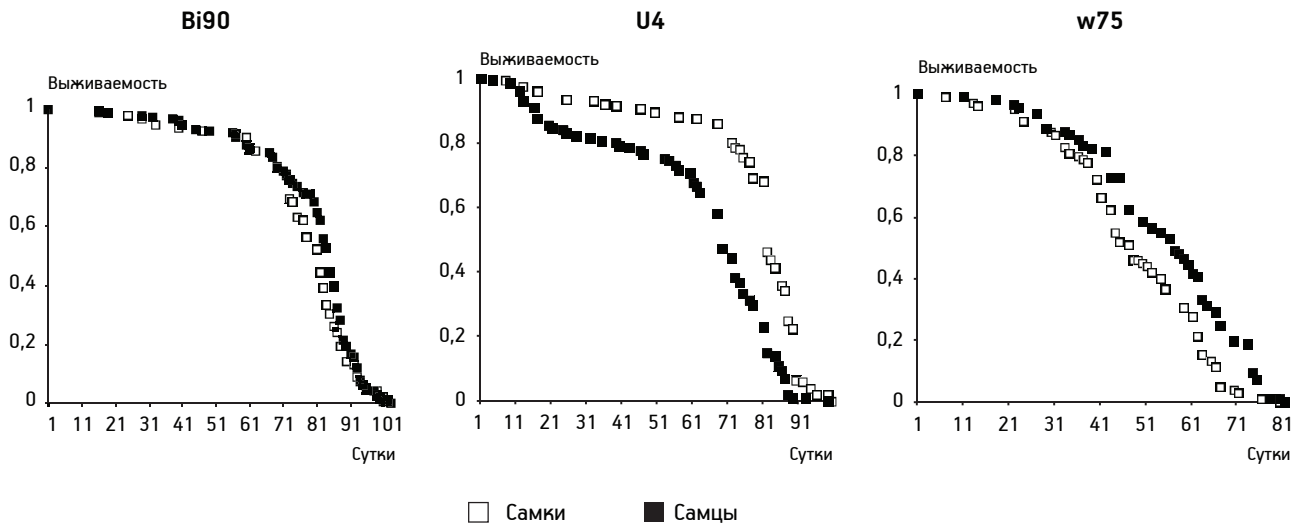


Рис. 2. Динамика выживаемости дрозофил природных линий при нормальной температуре 25°C: три популяционные линии различаются по ПЖ и половому диморфизму

рают раньше самок (см. табл. 1, рис. 3). Однако для *Canton S* характерны значительные различия между самками и самцами: среднее значение ПЖ для самцов составляет всего 47,6 % от ПЖ самок. В линии *Oregon R* степень различий между полами по этому признаку намного меньше: среднее значение ПЖ самцов составляет 85,8 % от средней величины этого показателя для самок.

Между двумя линиями выявлен ряд других существенных различий в профиле ПЖ. Самки линии *Canton S* живут значительно дольше, чем самки линии *Oregon R*, а самцы *Canton S* меньше самцов *Oregon R* (см. табл. 1, 2). Средняя ПЖ самок *Canton S* примерно на 18 % выше, чем у самок *Oregon R*, а у самцов *Canton S* составляет всего 64,7 % от ПЖ самцов *Oregon R*.

Две линии сильно отличаются по динамике смертности и по показателю T90/T50 (см. рис. 3). Величина показателя T90/T50 отражает скорость старения, где T90 и T50 — время гибели 90 и 50 % особей в линии. Значения $\geq 1,20$ соответствуют постепенному старению и гибели (*Canton S*), а ниже 1,20 — быстрому и стремительному старению (*Oregon R*).

В линии *Canton S* смертность и в раннем, и в позднем возрасте происходит примерно с одинаковой скоростью, старение замедлено, тогда как в линии *Oregon R* смертность мала до времени гибели половины особей и резко возрастает по мере их старения между значениями T50 и T90. При этом в каждой из линий у обоих полов динамика смертности сходная. Однако смертность самцов линии *Canton S* на протяжении всей жизни по-

вышена по сравнению со смертностью самок, с несколькими всплесками особенно высокой гибели в разные периоды жизни. Смертность самцов *Oregon R* несколько повышена в раннем периоде, затем она мало отличается от смертности самок, и только на последней стадии жизненного цикла насекомых этой когорты возникает пик повышенной гибели (рис. 4).

Содержание при 29 °C почти вдвое снижает ПЖ животных двух линий и уменьшает различия между ними. Уменьшается и разница по ПЖ между полами. Возможно, гены, ответственные за различия в ПЖ между самцами и самками и линиями, наиболее активны при 25 °C. При стрессовой температуре их действие подвергается супрессии, и различия между линиями и полами сглаживаются (см. табл. 2, рис. 3).

Таким образом, линия *Canton S* характеризуется замедленным старением и пониженной поздней смертностью, а линия *Oregon R* — низкой ранней и высокой поздней смертностью. Часто разные исследователи получают разные значения средней и максимальной ПЖ для одной и той же линии из-за вариаций в условиях проведения опыта. Кривая выживаемости для *Oregon R* в нашем опыте типична для этой линии, когда в большей части жизни наблюдается плато, а затем очень быстрое нарастание смертности в течение нескольких дней [33]. Выживаемость дрозофил линии *Canton S* сходна с таковой в экспериментах других исследователей [44].

Вместе с тем, средний уровень ПЖ двух инбредных лабораторных линий заметно ниже по-

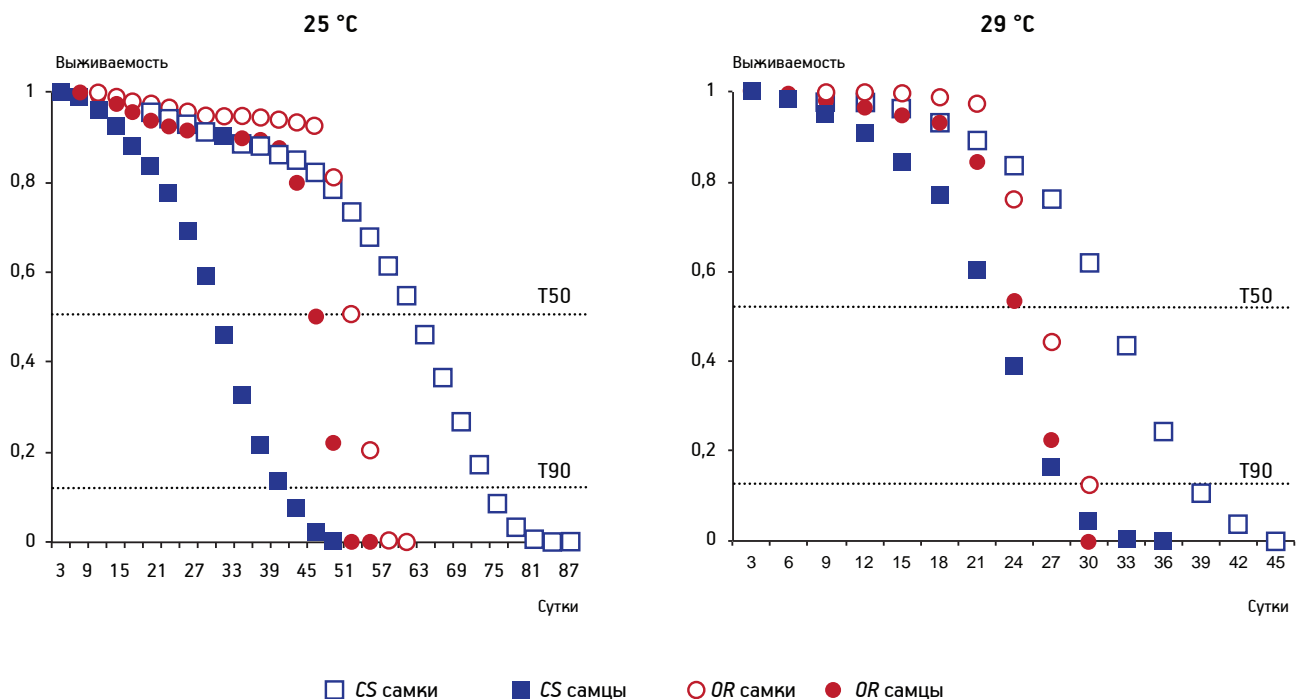


Рис. 3. Профили ПЖ имаго двух линий *Canton S* (CS) и *Oregon R* (OR) при нормальной и стрессовой температурах; T50 и T90 — уровни смертности

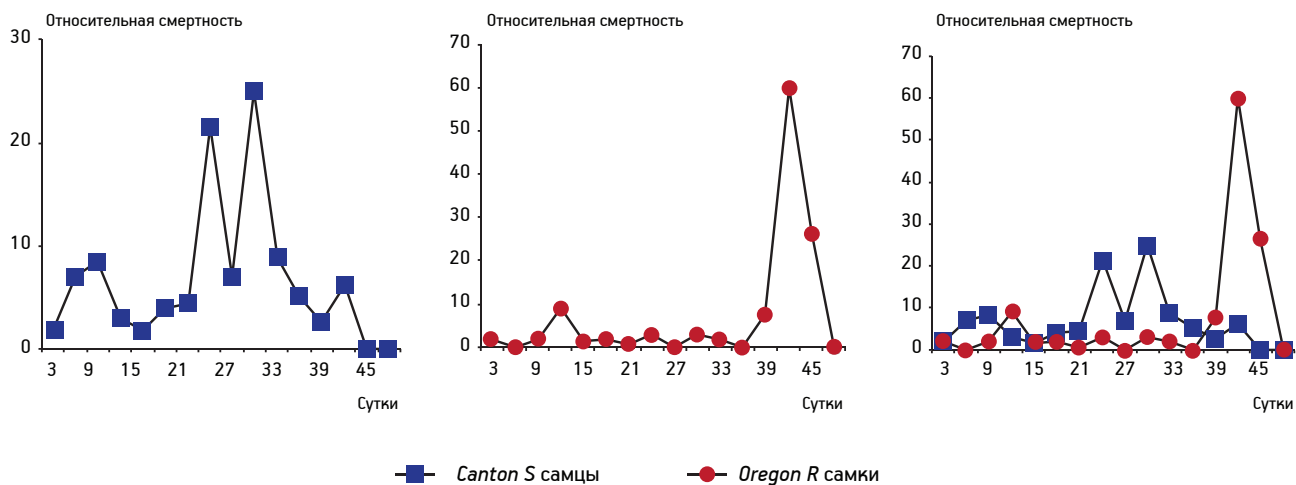


Рис. 4. Паттерны относительной смертности (самцы:самки) в зависимости от возраста в двух нормальных линиях *D. melanogaster* при нормальных температурных условиях 25°C

пуляционных линий и приближается к уровню короткоживущих природных линий третьей группы. Из шести тестированных нами линий три были выделены из природы сравнительно недавно (2003–2004 гг.), а три линии — w181, w153 и w75 — поддерживались в лаборатории до постановки опыта 15–25 лет. Не исключено, что различия между линиями по ПЖ в определенной степени отражают длительность их содержания в лаборатории и степень инбредности. Уровень ПЖ природных линий с длительным поддержанием в лаборатории

стал сходен с лабораторными линиями *Canton S* и *Oregon R*.

Таким образом, модельные опыты на дрозофиле позволяют выполнить такие исследования, которые затруднительны в популяции человека: например, проследить динамику старения и смертности популяции особей равного возраста, оценить влияние генотипа, отдельных генов, пола и внешних условий на ПЖ, приблизиться к пониманию механизмов старения, наследования ПЖ. Одни из первых экспериментальных доказательств насле-

дурности ПЖ были получены в работах R. Pearl [41]. В F2 от скрещивания долго- и короткоживущих дрозофил было обнаружено расщепление по ПЖ: в потомстве встречались как долгоживущие насекомые, так и короткоживущие [41]. Степень полового диморфизма дрозофилы также зависела от генотипа линий. В 24 разных линиях *D. melanogaster*, мутантных по пяти генам, только в 13 линиях самцы жили меньше самок [28]. В трех из девяти инбредных линий *D. subobscura* самцы жили дольше самок, в других трех самки жили дольше самцов, в остальных трех ПЖ самок и самцов была одинаковой [42]. Самцы генотипа ХО жили дольше, чем нормальные ХУ самцы [43].

Изучение наследования ПЖ человека методом посемейного анализа позволило установить высокую корреляцию между возрастом смерти обоих родителей и детей, а также сибов. На основании этих данных авторы пришли к заключению об аддитивном наследовании ПЖ [37]. О ведущей роли генетических факторов в наследовании долголетия свидетельствуют данные фамильного анализа встречаемости лиц 80–121-летнего возраста на Украине, в Абхазии и Азербайджане [1]. Генеалогический анализ населения в областях Украинского Полесья показал, что вероятность прожить долгую жизнь неодинакова в разных семьях, а ПЖ отцов и матерей неодинаково влияет на ПЖ дочерей и сыновей [9].

Две лабораторные линии *Canton S* и *Oregon R* с длительной инбредной историей имеют разные генотипы и разные профили ПЖ, которые передаются из поколения в поколение. В зависимости от генотипа одна линия является долгоживущей с замедленным старением и смертностью, с сильной дифференциацией по полу (*Canton S*), другая — короткоживущей с резким увеличением смертности в самом конце жизни и слабым половым диморфизмом (*Oregon R*). Подобная неодинаковая дифференциация смертности по полу в зависимости от возраста обнаружена в развитых европейских странах. Во Франции различия по смертности между полами в возрасте после 30 лет были в 2 раза выше, чем в Дании. В Восточной Европе (Польша, Венгрия, Чехословакия) различия возникали за счет повышенной мужской смертности в детском и юношеском возрасте. В Центральной Европе (Швейцария, Австрия и Германия) половые различия по смертности сходны и находятся между Францией и Восточной Европой, с одной стороны, и Данией — с другой. Эти страны имеют

относительно низкую смертность взрослого населения обоих полов [25].

Следует отметить большое сходство между данными по ПЖ линии *Oregon R* и гомогенных популяций человека, сообщества адвентистов в Польше и ордена амишей в США [32, 36, 37]. Так же как и в линии *Oregon R*, в популяциях человека средние значения ПЖ и кривые выживаемости, отражающие динамику старения и смертности, женщин и мужчин практически не отличались. Такое сходство можно рассматривать как подтверждение высокой гомогенности этих сообществ человека и идентичности мужчин и женщин по генам ПЖ.

В нашей работе природные линии разной степени инбридинга разделились на три группы по ПЖ и половому диморфизму. В каждую из групп вошли линии из географически удаленных популяций. Эти данные четко моделируют тенденции в удаленных популяциях человека, когда в разных регионах одного государства или разных государств значения средней ПЖ и степень полового диморфизма неодинаковы. Возможно, эти популяции несут разные аллели генов, контролирующих ПЖ и дифференциацию полов по этому признаку [13, 23].

Модельные исследования по проверке разных гипотез о механизмах контроля ПЖ, генетический анализ разных мутаций дрозофилы привели к открытию многих генов, влияющих на ПЖ. Эффекты мутаций на ПЖ разнообразны и могут зависеть от их генетического статуса. Мутации могут как уменьшать, так и повышать ПЖ. Особенно интересны мутации, которые повышают ПЖ в гетерозиготном состоянии с нормальными аллелями, то есть когда в генотипе присутствует только один мутантный аллель. Например, у дрозофилы летальные в гомозиготе ноль варианты гена *Methuselah* (*mth*) на 25–30% увеличивают ПЖ в гетерозиготном состоянии *mth/+* [35]. Сходным образом в отношении длительности жизни действует в гетерозиготе летальный вариант гена *Indy* [3]. У гетерозигот *hsf¹/+* по летальному аллелю мультифункционального гена регулятора экспрессии белков теплового шока значительно повышается выживаемость во время развития, средняя ПЖ имаго и замедляется старение, особенно в случае материнского наследования мутации [6].

Интересно, что увеличение ПЖ у дрозофилы обнаружено у гетерозигот по мутациям гена риска, опухолевого супрессора *lethal giant larvae* (*lgl*). Мутации *lgl* вызывают нейробластому и злокачественную трансформацию эпителиальных ли-

чиночных тканей дрозофилы. Утрата одной дозы опухолевого супрессора *lgl* обеспечивает гетерозиготам *lgl/+* повышенную выживаемость и продолжительность жизни при стрессорных воздействиях повышенной температурой 29 °C [27].

К генам, так или иначе изменяющим ПЖ, можно отнести ортолог человеческого супрессора опухоли транскрипционный фактор *p53*. Фрагменты и мутантные формы *p53* влияют на старение организма и ПЖ не только дрозофилы, но и нематоды, и мыши [36]. Из эмбрионов с ноль-аллелями *DN Dmp53* развиваются жизнеспособные, но ослабленные и короткоживущие имаго. Повышенная экспрессия *Dmp53* у взрослых мух увеличивает ПЖ только у самок [17, 18].

Влияние мутаций на профили ПЖ зависит от взаимодействия с другими мутациями и от генетического фона. Например, профили ПЖ у гетерозиготных самцов по мутантному аллелю *lgl^{Dv275}* супрессора опухоли *lgl* при скрещивании с двумя лабораторными линиями *Canton S* и *Oregon R* были неодинаковыми. Две группы потомств *F1 lgl^{Dv275}/+* (*Canton S*) и *lgl^{Dv275}/+* (*Oregon R*) значительно отличались друг от друга. Более высокая ПЖ самцов линии *Oregon R* по отношению к *Canton S* при оптимальной температуре сохранялась у гибридных самцов *lgl^{Dv275}/+* (*Oregon R*) и превышала таковую у самцов *lgl^{Dv275}/+* (*Canton S*) [5]. ПЖ дрозофил, гетерозиготных по мутациям *vestigial* и *nipped*, зависела от генотипа двух диких линий с короткой и длинной ПЖ, с которыми мутанты скрещивались. На одном фоне мутации укорачивали жизнь, на другом — не имели эффекта [21].

В гетерозиготе с диким аллелем мутации каждого из генов определенным образом влияют на ПЖ. В результате взаимодействия в компаундах они могут подавлять действие друг друга, усиливать его или давать промежуточное значение ПЖ [34]. Каждый из мутантных аллелей *lgl⁵⁵⁸* и *hsf¹* в моногетерозиготах увеличивает ПЖ. В двойных гетерозиготах *hsf¹/+*, *+/lgl⁵⁵⁸* наблюдают взаимодействие мутаций так, что влияние мутации *hsf¹* существенно снижается, и средняя ПЖ принимает промежуточные значения между моногетерозиготами по *hsf¹* и *lgl⁵⁵⁸*. Взаимодействие генов отражается на проявлении полового диморфизма. Резко выраженные различия между самками и самцами *lgl⁵⁵⁸/+* в компаунде *hsf¹/+*, *+/lgl⁵⁵⁸* стираются, и средняя ПЖ гибридных насекомых обоих полов становится практически одинаковой [6].

Продолжительность жизни животных и человека — сложный процесс, который контролируется как генетическими факторами, так и внешними условиями и их взаимодействиями [14, 30]. У человека старение и ПЖ могут зависеть от диеты, продолжительности сна, социальных условий, семейного положения, качества труда и условий региона проживания. Моделирование на дрозофиле показало, что высокая температура укорачивает ПЖ [14]. В нашем исследовании содержание при 29 °C почти вдвое снижало ПЖ во всех природных и двух нормальных линиях *Canton S* и *Oregon R*, и одновременно изменялся характер полового диморфизма.

Причины влияния пола на ПЖ могут быть заключены в специфических генетических различиях, которые определяют различия в паттерне экспрессии половых гормонов и изменение этого паттерна в течение жизни. Половые гормоны могут играть роль в ПЖ, влияя на клеточный стресс и окислительные повреждения. Другими факторами, вызывающими половые различия по ПЖ, являются различия длин теломер, ограничение калорий, изменения в митохондриальной ДНК [31, 39].

Температурные условия влияют на проявление и взаимодействие генов ПЖ. Если мутации супрессора опухоли *lgl* в оптимальных условиях не оказывали своего действия, то при тепловом стрессе (29 °C) существенно увеличивалась ПЖ у гетерозиготных носителей мутантных аллелей этого гена. Взаимодействие мутаций *hsf¹* и *lgl⁵⁵⁸* тоже существенно зависело от температурных условий. При нормальной для содержания дрозофил температуре 25 °C у дигетерозиготных животных ПЖ была промежуточной между значениями у моногетерозигот. Повышенная температура стимулировала усиление супрессии эффекта мутации *hsf¹*, особенно у самцов [6, 27]. Модельные опыты показывают, что различия по ПЖ и соотношению полов в удаленных районах одного государства или разных государств могут зависеть не только от генотипа, но и разных условий проживания.

На ПЖ влияют условия развития. Впервые это было показано в работах W. Alpatov и R. Pearl [14]. Они изучали время развития личинки дрозофилы при 18 и 28 °C и влияние этих условий на размер и ПЖ имаго. Низкая температура удлиняла время развития личинки, увеличивала размер тела и ПЖ имаго [14]. Кратковременное нагревание и охлаждение зародышевых клеток приводит в ряду поколений к эпигенетическому изменению в проявлении мутаций *forked* и *eyeless* дрозофилы [10].

Функция гена *lgl*, связанного с контролем ПЖ, чувствительна к внешним воздействиям в раннем эмбриогенезе и на стадии личинки третьего возраста [12].

Прогревание зародышевых клеток разных стадий оогенеза у мутантных самок *lgl/+* сообщает потомству адаптивные преимущества на последующих этапах жизни по сравнению с нормальными животными, что увеличивает имагинальную ПЖ потомков *lgl/+*. Наибольшую стимуляцию импульсным тепловым стрессом на повышение имагинальной выживаемости испытывают потомки зародышевых клеток ранних стадий овогенеза. Возможно, это происходит в период деления или во время детерминации стволовых клеток зародышевого пути [4]. Данные проведенного моделирования отдаленных последствий стрессорных воздействий во время развития позволили соотнести их с аналогичной ситуацией у человека. У человека период развития для поколения F_n начинается со стадии 1–2-месячного эмбриона матери (F_{n-1}) в соме бабушки (F_{n-2}) [26]. Сделано предположение, что в случае определенных генотипов, условия, в которых проходят ранние стадии беременности у бабушек, способны приводить к изменениям генотипа и эпигенотипа зародышевых клеток и влиять на такие интегральные адаптивные признаки, как выживаемость и долголетие внучатого поколения. Исследования в области эпигенетики и анализ роли эпигенетических изменений в норме и патологии позволили обнаружить подобные трансгенерационные эффекты у человека [8]. Существенные различия в пищевом режиме в критические периоды роста поколения F_{n-2} (бабушки или дедушки) либо в критические периоды развития эмбрионов поколения F_{n-1} имеют пол-зависимый эффект на выживаемость внучатого поколения F_n [40].

Таким образом, моделирование на дрозофиле служит пониманию наследования параметров ПЖ, их вариации в зависимости от генотипа, мутаций генов риска, распространенных в популяциях [2], условий проживания и пола у человека.

Литература

1. Асадов Ш. А., Бердышев Г. Д. Частота семейного долголетия в разных регионах СССР // Цитология и генетика. 1985. Т. 19. № 2. С. 137–40.
2. Баранов В. С., Баранова Е. И., Иващенко Т. Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000.
3. Булгакова Н. А., Трунова С. А., Омельячук Л. В. Мутация *Indy*¹⁵ увеличивает продолжительность жизни имаго *Drosophila melanogaster* в зависимости от пола и генетического окружения // Генетика. 2004. Т. 40. № 3. С. 482–489.
4. Вайсман Н. Я., Голубовский М. Д. Стресс на стадии формирования яйцеклеток влияет на выживаемость и долголетие потомков: роль опухолевого супрессора *lgl* в модельных экспериментах на дрозофиле // Докл. РАН. 2008. Т. 419. № 1. С. 130–135.
5. Вайсман Н. Я., Голубовский М. Д. Генетические и эпигенетические эффекты мутаций *lgl*-онкосупрессора на продолжительность жизни в условиях температурного стресса // Изв. РАН (Серия биол.). 2009. № 1. С. 27–35.
6. Вайсман Н. Я., Евгеньев М. Б., Голубовский М. Д. Параллелизм и парадоксальность действия на жизнеспособность и продолжительность жизни мутаций регулятора белков теплового шока *hsf1* и онкосупрессора *l(2)gl* у *D. melanogaster* // Изв. РАН (Серия биол.). 2012. № 1. С. 27–34.
7. Геодакян В. А. Дифференциальная смертность полов и норма реакции // Биол. журн. Армении. 1973. Т. 26. № 6. С. 3–11.
8. Голубовский М. Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. СПб.: Борей, 2000.
9. Загария А. М., Бердышев Г. Д. Частота семейного долголетия среди населения УССР // Цитология и генетика. 1987. Т. 21. № 4. С. 286–290.
10. Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф. Критические периоды в развитии макрохет в жизненном цикле *Drosophila melanogaster* // ДАН. СССР. 1967. Т. 176. № 1. С. 226–229.
11. Современная демографическая ситуация в Российской Федерации. 2010. <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/population/demography/>
12. Соколова К. Б., Голубовский М. Д. Жизнеспособность гетерозигот по летальным аллелям локуса «гигантские личинки» у *Drosophila melanogaster* при разных температурах // Генетика. 1979. Т. 15. № 3. С. 454–463.
13. Травкина Н. Демографическая ситуация в США: новые тенденции // Россия и Америка в XXI в. 2008. № 3. <http://www.rusus.ru/?act=read&id=90>
14. Alpatov W. W., Pearl R. Experimental studies on the duration of life // Amer. Nat. 1929. Vol. 63. С. 37–67.
15. Aviv A., Shay J., Christensen K. et al. The longevity gender gap: are telomeres the explanation? // Sci. Aging Knowledge Environ. 2005. Vol. 23. P. 16.
16. Barrett E. L., Richardson D. S. Sex differences in telomeres and lifespan // Aging Cell. 2011. Vol. 10. № 6. P. 913–921.
17. Bauer J. H., Bae G., Morris S. N., Helfand S. L. Dominant-negative Dmp53 extends life span through the dTOR pathway in *D. melanogaster* // Mech. Aging Dev. 2010. Vol. 131. № 3. P. 193–201.
18. Bauer J. H., Morris S. N. S., Chang Ch. et al. dSir2 and Dmp53 interact to mediate aspects of CR-dependent lifespan extension in *D. melanogaster* // Aging. 2009. Vol. 1. № 1. P. 38–48.
19. Blagosklonny M. V. Why human lifespan is rapidly increasing: solving «longevity riddle» with «revealed-slow-aging» hypothesis // Aging. 2010. Vol. 2. № 4. P. 177–182.
20. Candore G., Balistreri C. R., Listi F. et al. Immunogenetics, gender, and longevity // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 108. P. 516–537.
21. Clark F. M., Gould A. B. Genetic control of adult life span in *Drosophila melanogaster* // Exp. Geront. 1970. Vol. 5. P. 157–162.
22. Davinelli S., Willcox D. C., Scapagnini G. Extending healthy ageing: nutrient sensitive pathway and centenarian population // Immun. Aging. 2012. Vol. 9. № 1. P. 9.
23. Franceschi C., Motta L., Valensin S. et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian multicenter study on centenarians (IMUSCE) // Aging (Milano). 2000. Vol. 12. № 2. P. 77–84.
24. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Biodemography of exceptional longevity: early-life and mid-life predictors of human longevity // Biodemography Soc. Biol. 2012. Vol. 58. № 1. P. 14–39.
25. Gjonca A., Tomassini C., Vaupel J. W. Male–female differences in mortality in the developed world. 1999 // Max Planck Institute for Demographic Research. <http://www.demogr.mpg.de>

26. Golubovsky M. D., Manton K. A. Three-generation approach in biodemography is based on the developmental profile and the epigenetics of female gametes // *Frontiers Biosci.* 2005. Vol. 10. P. 187–191.
27. Golubovsky M. D., Weisman N. Y., Arbeev K. G. et al. Decrease in the *Igf1* tumor suppressor dose in *Drosophila* increases survival and longevity in stress conditions // *Exp. Geront.* 2006. Vol. 41. P. 1819–1827.
28. Gonzales B. M. Experimental studies on the duration of life // *Amer. Nat.* 1923. Vol. 57. C. 289–325.
29. Hamilton J. B. Influence of the endocrine status upon pigmentation in man and in mammals // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1948. Vol. 4. P. 341–357.
30. Iliadi K. G., Knight D., Boulianne G. L. Healthy aging: insights from *Drosophila* // *Front. Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 106.
31. Innocenti P., Morrow E. H., Dowling D. K. Mitochondrial genome evolution experimental evidence supports a sex-specific selective sieve // *Science.* 2011. Vol. 332. P. 845–848.
32. Jedrychowski W., Tobiasz-Adamczyk B., Olma A., Gradzikiewicz P. Survival rates among Seventh Day Adventists compared with the general population in Poland // *Scand. J. Soc. Med.* 1985. Vol. 13. № 2. P. 49–52.
33. Kingsland Sh. E. Modeling nature: episodes in the history of population ecology. Chicago: Univ. Chicago Press, 1995.
34. Lamb M. J. Aging // In: *The genetics and biology of drosophila.* London: Academic Press, 1978. Vol. 2. P. 43–104.
35. Lin Y., Seroude L., Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant *Methuselah* // *Science.* 1998. Vol. 282. P. 943–946.
36. Maclaine N. J., Hupp T. R. The regulation of p53 by phosphorylation: a model for how distinct signals integrate into the p53 pathway // *Aging.* 2009. Vol. 1. № 5. P. 490–502.
37. Mitchell B. D., Hsueh W. C., King T. M. et al. Heritability of life span in the Old Order Amish // *Amer. J. Med. Genet.* 2001. Vol. 102. P. 346–352.
38. Njajou O. T., Cawthon R. M., Damcott C. M. et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 29. P. 12135–12139.
39. Pan Z., Chang C. Gender and the regulation of longevity: implications for autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2012. Vol. 11. № 6–7. P. A393–403.
40. Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Europ. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 14. P. 159–166.
41. Pearl R., Parker S. L., Gonzales B. M. Experimental studies on the duration of life: VII // *Amer. Nat.* 1923. Vol. 55. P. 153–192.
42. Smith J. M. The effects of temperature and of egg laying on the longevity of *Drosophila melanogaster* // *J. exp. Biol.* 1958. Vol. 35. C. 832–842.
43. Tobary I., Moriwaki D. Relationship between Y-chromosome and longevity in *Drosophila melanogaster* // *Jap. J. Genet.* 1961. Vol. 36. C. 152–154.
44. Toivonen J. M., Walker G. A., Martinez-Diaz P. et al. No influence of *Indy* on lifespan in *Drosophila* after correction for genetic and cytoplasmic background effects // *PLoS Genet.* 2007. Vol. 3. P. 973–983.
45. Vilgocka M. Differences of life expectancy between men and women in selected countries // *Demografie.* 1987. Vol. 29. № 1. P. 46–54.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 66–75

N. Ya. Weisman¹, M. D. Golubovsky², Yu. Yu. Ilinsky^{1,3}

INTERPOPULATION AND SEX-SPECIFIC LIFE SPAN DIFFERENCES IN HUMAN POPULATIONS AND THEIR MODELING IN DROSOPHILA

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10 pr. Akad. Lavrentieva, Novosibirsk 630090;

² University of California-Berkeley, Berkeley, California 94720, USA; ³ Novosibirsk State University, 2 ul. Pirogova, Novosibirsk 630090; e-mail: weisman@bionet.nsc.ru

Significant interpopulation and sex-specific longevity differences among human populations appear enigmatic biodemographic phenomenon. We modeled this problem in *Drosophila* studying the life span (LS) differences among six stocks isolated from geographically distant European and middle Asian populations and two standard laboratory lines. The survival rate dynamics, male/female mortality profiles (SR) and their variability were compared in optimal (25 °C) and stress temperature conditions (29 °C). Two old laboratory stocks *Canton S* and *Oregon R* manifested drastic differences in LS and SR rate (0,48 for *Canton S* and 0,86 for *Oregon R*). Six population stocks grown in normal conditions demonstrated similar differences: from relatively high female and male longevity (Kirgizia and Altay mountain populations) to short living stock (Tashkent). SR rate also manifested significant variations (from 0,79 up to 1,18). Evidently population studied differed on concentration of genes responsible for significant LS and SR differences. Stress temperature maintenance (29 °C) twice as decreased the longevity of all studied stocks however remaining interstock LS ranges. At the same time the action of genes which induced in optimal conditions SR differences was partly suppressed under stress conditions. Our genetic/population model data give possibility to predict a possible spectrum of LS and SR genetic variations in human populations and level of their stability under stress.

Key words: life span, stock, survival, mortality, sexual dimorphism, genetics of population, temperature stress

Н. С. Архипова¹, А. Л. Арьев², Е. К. Попова³, Л. В. Григорьева¹, Л. С. Козина⁴

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА I/D ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И D442G ГЕНА БЕЛКА-ПЕРЕНОСЧИКА ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА С ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

¹ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем Сибирского отделения РАМН; 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова; 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; ³ Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова; 677000 Якутск, ул. Кулаковского, 44; ⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и D442G гена белка-переносчика эфиров холестерина (CETP) у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей с ИБС с учетом национальности, возраста и пола. С возрастом наблюдают уменьшение частоты встречаемости генотипа ACE*I/I и имеется тенденция к повышению частоты генотипа ACE*D/D. Выявлены половые различия в частоте выявления гомозиготного генотипа ACE*D/D при сравнительном анализе генотипов ACE*D/D и ACE*D/I. Носители генотипа ACE*D/D достоверно чаще встречаются среди мужчин, чем среди женщин. В общей группе, особенно в группе якутов, у носителей генотипа ACE*I/I достоверно чаще наблюдали гипертрофию миокарда левого желудочка, которая четко отражается с помощью ЭКГ признака Соколова–Лайона. При изучении полиморфизма D442G гена CETP носители генотипа CETP*D/G достоверно чаще встречаются среди якутов, чем среди лиц некоренной национальности. При сравнении частот генотипов I/D-полиморфизма гена ACE получены достоверные различия по индексу массы тела, показателям липидов крови. Сравнение же генотипов CETP*D/D, CETP*D/G не дало достоверной связи с факторами риска ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гериатрический возраст, ассоциация, факторы риска, ген ангиотензинпревращающий фермент, ген белок-переносчик эфиров холестерина, больные некоренной национальности и якуты

С постарением населения планеты увеличивается частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии, в частности ИБС, на долю которой приходится 75 % всех смертей среди лиц старше

65 лет [3, 10]. В последние десятилетия среди населения Республики Саха, Якутия (РС(Я)) отмечается рост заболеваемости ИБС. В структуре смертности населения республики ведущее место занимают болезни системы кровообращения, более половины из них составляет ИБС [5], которая является генетически гетерогенным заболеванием и, в большинстве случаев, характеризуется мультифакторным типом наследования [7]. Р. Ф. Акберов и соавт. [1] предполагают, что генетическая предрасположенность к возникновению атеросклероза проявляется лишь при присоединении усугубляющих влияний внешней среды.

Цель исследования — изучение связи I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и D442G гена белка-переносчика эфиров холестерина с факторами риска атеросклероза в группе больных пожилого и старческого возраста и долгожителей с ИБС Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

Обследованы 272 больных 60 лет и старше с ИБС некоренной национальности ($n=111$) и якутов ($n=161$), мужчин ($n=151$) и женщин ($n=121$). Возраст больных в среднем составил $77,2 \pm 0,5$ года. Все больные прошли лечение и обследование в отделении кардиологии Гериатрического центра Якутска. Для выявления возрастных различий, по классификации возрастных периодов (ВОЗ, 1963 г.), больные были разделены на три возрастные группы: 60–74 года (пожилой возраст,

$n=115$), 75–86 лет (старческий возраст, $n=113$) и 90 лет и старше (долгожители, $n=44$). На проведение исследования от всех больных было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП СО РАМН. Диагноз ИБС верифицирован на основании учета жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных ЭКГ, эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и медицинской документации больного.

Молекулярно-генетические исследования проводили в Отделе молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН. Образцы ДНК получены из лимфоцитов периферической крови с использованием метода фенол-хлороформной экстракции. Анализ полиморфизма I/D гена ACE и $D442G$ гена $SETP$ проводили методом ПЦР и ПДРФ. Использовали последовательность олигонуклеотидных праймеров:

$SETP$ F: 5'ttg-tgg-gtc-act-tct-gtg-ctc3';

R: 5'gaa-agt-gga-agc-tct-gtc-agc3';

ACE F: 5'ctg-gag-acc-act-ccc-ctt-tct 3';

R: 5'gat-gtg-gcc-ctc-aca-ttc-gtc-aga-t3'.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r -критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (при отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе I/D полиморфизма гена ACE у 272 больных гериатрического возраста с ИБС частота встречаемости генотипа $ACE^*D/^*D$ составила 18,8% ($n=51$), $ACE^*D/^*I$ — 43,0% ($n=117$), $ACE^*I/^*I$ — 38,2% ($n=104$).

Достоверных различий в частоте распределения генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*D/^*I$, $ACE^*I/^*I$ в группе больных некоренной национальности ($n=111$) и у якутов ($n=161$) мы не выявили ($\chi^2=4,00$; $p>0,10$). Не обнаружили достоверных различий и в частоте распределения генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*D/^*I$, $ACE^*I/^*I$ по возрастным группам: пожилой возраст ($n=115$), старческий возраст ($n=113$) и долгожители ($n=44$), $\chi^2=2,23$; $p>0,10$; пожилой, старческий возраст ($n=228$) и долгожители ($n=44$), $\chi^2=1,66$; $p>0,10$. Однако замечено, что частота генотипа $ACE^*I/^*I$ с возрастом уменьшается: в пожилом возрасте — 40,9% ($n=47$), в старческом возрасте — 38,1% ($n=43$) и в возрасте 90 лет и старше — 31,8% ($n=14$). Выше отмечено, что доля носителей генотипа $ACE^*D/^*D$ в нашей группе больных составила всего 18,8% (меньше $1/5$ больных). Однако при анализе частот генотипов $ACE^*D/^*D$ и $ACE^*I/^*I$ мы выявили некоторое увеличение с возрастом частоты генотипа $ACE^*D/^*D$ ($p=0,085$). По мнению В. Н. Анисимова [2], данные о полиморфизме генов, связанных с рядом тяжелых заболеваний, не позволяют выявить какую-либо ассоциацию с долголетием либо приводят к парадоксальным выводам, как, например, в случае с высокой частотой генотипа $ACE^*D/^*D$ у столетних жителей Франции.

Выявлены различия между мужчинами и женщинами в частоте гомозиготного генотипа при сравнении носителей гомо- и гетерозиготных генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*D/^*I$, $ACE^*I/^*I$. Частота генотипа $ACE^*D/^*D$ у мужчин ($n=35$, или 23,2%) наблюдается несколько выше, чем у женщин ($n=16$, или 13,2%), $\chi^2=5,23$; $p=0,072$. Если сравнить мужчин и женщин, носителей генотипов $ACE^*D/^*D$ и $ACE^*D/^*I$, то можно отметить, что носители генотипа $ACE^*D/^*D$ достоверно чаще встречаются среди мужчин ($n=35$, или 68,6%), чем среди женщин ($n=16$, или 31,4%), $\chi^2=5,23$; $p=0,021$. Вероятно, это можно объяснить ассоциацией генотипа $ACE^*D/^*D$ с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, которым чаще подвержены мужчины, чем женщины [13].

Особый интерес представляет наличие связи между гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и I/D полиморфизмом гена ACE , который является одним из генов-кандидатов, способствующих процессу гипертрофии миокарда. На основании ряда наблюдений сформировалась точка зрения о роли генотипа $ACE^*D/^*D$ как фактора риска

Таблица 1

Частота генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*D/^*I$, $ACE^*I/^*I$ у больных герiatricического возраста с ИБС и их связь с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), $n=272$

Признак ГЛЖ	Частота генотипов						χ^2	p
	$ACE^*D/^*D$, $n=51$		$ACE^*D/^*I$, $n=117$		$ACE^*I/^*I$, $n=104$			
	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %		
Соколова–Лайона	7	13,7	16	13,7	25	24,0	4,73	=0,092
Корнельский вольтажный	18	20,5	37	42,0	33	37,5	0,25	>0,10
Губнера–Унгерлейдера	1	11,1	6	66,7	2	22,2	2,12	>0,10

Таблица 2

Частота выявления $ACE^*D/^*I$ и $ACE^*I/^*I$ у якутов герiatricического возраста с ИБС, $n=161$

Генотип	n	Генотипы DI и II				χ^2	p
		отсутствуют		имеются			
		абс. число	отн., %	абс. число	отн., %		
$ACE^*D/^*I$	117	54	46,2	63	53,8	3,58	=0,056
$ACE^*I/^*I$	104	35	33,7	69	66,3		

Примечание. $r_s=0,13$; $p=0,056$

ГЛЖ [8, 11, 12]. Для диагностики ГЛЖ — независимого предиктора ИБС — были использованы традиционные (чаще всего используемые) ЭКГ-критерии ГЛЖ (индекс Соколова–Лайона, корнельский вольтажный признак и признак Губнера–Унгерлейдера). В результате исследования обнаружена несколько более высокая связь признака Соколова–Лайона с генотипом $ACE^*I/^*I$ ($n=25$, или 24,0%), чем с генотипом $ACE^*D/^*D$ ($n=7$, или 13,7%) и $ACE^*D/^*I$ ($n=16$, или 13,7%), $\chi^2=4,73$; $p=0,092$. При этом отсутствовала ассоциация других изученных ЭКГ-признаков ГЛЖ (корнельского вольтажного и Губнера–Унгерлейдера) с гомо- и гетерозиготными генотипами гена ACE (табл. 1).

В группе якутов, в отличие от лиц некоренной национальности, выявлена тенденция к более частому выявлению генотипа $ACE^*I/^*I$, чем генотипа $ACE^*D/^*I$ (табл. 2).

Если в общей группе больных у носителей генотипа $ACE^*I/^*I$ была прослежена лишь некоторая предрасположенность к развитию ГЛЖ (судя по признаку Соколова–Лайона), то в группе якутов у носителей генотипа $ACE^*I/^*I$ достоверно чаще наблюдали ремоделирование миокарда. В обеих группах ГЛЖ более четко отражалась с помощью признака Соколова–Лайона, чем при использовании двух других изученных ЭКГ-признаков ГЛЖ (табл. 3).

Ранее отмечалось [9], что в старческом возрасте риск летальности у носителей генотипа $ACE^*I/^*I$ с острым коронарным синдромом увеличивается вдвое по сравнению с носителями генотипа $ACE^*D/^*D$. Учитывая результаты исследования вышеупомянутых авторов и наши, можно предположить, что генотип $ACE^*I/^*I$ у больных после 75 лет с ИБС играет роль фактора риска возникновения кардиоваскулярных осложнений.

Таблица 3

Частота генотипов $ACE^*D/^*I$ и $ACE^*I/^*I$ у якутов герiatricического возраста с ИБС и их связь с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), $n=161$

ЭКГ-признаки ГЛЖ	Частота генотипов						χ^2	p
	$ACE^*D/^*D$, $n=51$		$ACE^*D/^*I$, $n=117$		$ACE^*I/^*I$, $n=104$			
	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %		
Соколова–Лайона	0	0	101	86,3	79	76,0	3,91	=0,046
Корнельский вольтажный	0	0	37	31,6	33	31,7	0,01	>0,10
Губнера–Унгерлейдера	0	0	6	5,1	2	1,9	0,83	>0,10

Частота выявления гомо- и гетерозигот D442G гена белка-переносчика эфиров холестерина у больных гериатрического возраста с ИБС некоренной национальности и якутов, n=288

Генотип	Больные				χ^2	p
	некоренной национальности, n=116		якуты, n=172			
	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %		
СЕТР*D/*D	110	94,8	144	83,7	8,21	=0,004
СЕТР*D/*G	6	5,2	28	16,3		

Примечание. $r_s=0,17$; $p=0,004$

Проведено изучение частот генотипов D442G полиморфизма гена СЕТР у 288 (83,4%) из 354 больных гериатрического возраста с ИБС. Выявлено достоверное различие в частоте распределения генотипа СЕТР*D/*G в группах лиц некоренной национальности (n=6, или 5,2%) и якутов (n=28, или 16,3%), $\chi^2=8,21$; $p=0,004$. По частоте распределения генотипа СЕТР*D/*D статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

У 254 из 288 пациентов (88,2%) выявлен гомозиготный генотип СЕТР*D/*D, доля гетерозигот D442G гена СЕТР составила 11,8%. Частота носителей генотипа СЕТР*D/*G среди якутов была достоверно выше, чем в группе лиц некоренной национальности (см. табл. 4).

Достоверных различий в частоте распределения генотипов СЕТР*D/*D, СЕТР*D/*G по возрастным группам не выявлено ($\chi^2=1,79$; $p>0,10$). Не обнаружено достоверных различий и в частоте распределения генотипов СЕТР*D/*D, СЕТР*D/*G у мужчин (n=159) и женщин (n=129), $\chi^2=1,41$; $p>0,10$.

Не выявлено статистически значимой связи частот генотипов D 442G с ЭКГ-признаками ГЛЖ: Соколова—Лайона ($\chi^2=0,02$; $p>0,10$), корнельским вольтажным ($\chi^2=0,09$; $p>0,10$) и Губнера—Унгерлейдера ($\chi^2=0,01$; $p>0,10$).

Анализ ассоциации полиморфных вариантов I/D гена ACE и D442G гена СЕТР дал достоверные различия по индексу массы тела (ИМТ) и липидам крови. Носители генотипа ACE*I/*D достоверно чаще, чем носители генотипа ACE*D/*D, имеют избыточную массу тела ($p<0,05$). Обнаружено, что у носителей генотипа ACE*I/*D по сравнению с носителями генотипа ACE*D/*D статистически значимо более высокие уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) ($p<0,05$). В соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [6], у носителей генотипа ACE*D/*D уровни ОХС, ХС ЛПОНП, ТГ выше, уровень ХС ЛПВП ниже оптимальных значений для больных с документированным атеросклерозом и сахарным диабетом (табл. 5).

Представленные в табл. 6 результаты сравнения групп больных с генотипами ACE*D/*D и ACE*I/*I указывают на то, что при почти одинаковом возрасте пациентов ($0,05<p<0,10$) в этих двух группах имелись достоверные различия по содержанию в крови ОХС, коэффициента атерогенности, КА ($p<0,05$) и особенно ХС ЛПВП ($p<0,002$). КА у носителей генотипа ACE*D/*D достоверно выше, чем у носителей генотипа ACE*I/*I за счет низкой концентрации ХС ЛПВП (табл. 6).

Выявленные различия при сравнении генотипов ACE*D/*D, ACE*I/*D у больных гериатрического возраста с ИБС, n=168

Показатель	Генотипы		t	p	U	p
	ACE*D/*D, n=51	ACE*I/*I, n=117				
ИМТ, кг/м ²	25,19±0,57	26,63±0,36	2,17	=0,032	2361,0	=0,032
ОХС, ммоль/л	4,61±0,16	5,02±0,12	1,92	=0,056	2340,0	=0,041
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51±0,27	0,62±0,03	2,58	=0,011	1983,0	=0,005
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,04	0,91±0,04	2,13	=0,034	2117,5	=0,013
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	1,37±0,06	2,59	=0,011	1989,0	=0,005

Различия, выявленные при сравнении групп носителей генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*I/^*I$ у больных гериатрического возраста с ИБС, $n=155$

Показатель	Генотипы		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
	$ACE^*D/^*D$, $n=51$	$ACE^*I/^*I$, $n=104$				
Возраст, годы	78,90±1,28	76,36±0,81	1,74	=0,085	2173,5	=0,069
ОХС, ммоль/л	4,61±0,16	5,02±0,13	2,08	=0,040	2020,0	=0,025
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,04	1,04±0,06	3,21	=0,002	1570,0	<0,002
КА, ед.	5,90±0,39	4,96±0,30	1,83	=0,069	1921,0	=0,023

Проведенный сравнительный анализ показателей липидного состава крови в группах носителей генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*D/^*I$, $ACE^*I/^*I$ выявил у носителей генотипа $ACE^*D/^*D$ достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП ($H=13,99$; $\rho < 0,001$). Учитывая выявленную тенденцию к повышению частоты генотипа $ACE^*D/^*D$ с возрастом, можно сказать: чем старше становится человек, тем выше риск возникновения ИБС.

Не выявлено ассоциации гомо- и гетерозиготных генотипов гена ACE с уровнем САД и ДАД, фактором курения, сахарным диабетом.

При сравнении генотипов $SETP^*D/^*D$, $SETP^*D/^*G$ не выявлено достоверной связи ни с одним фактором риска ИБС, также не было обнаружено связи и с ЭКГ-признаками ГЛЖ, как было отмечено выше. В ранее проводимом исследовании изучение полиморфизма $D442G$ гена $SETP$ в якутской популяции в зависимости от возраста в трех группах до 60 лет с признаками ИБС и без неё и старше 70 лет выявило отсутствие достоверных различий между выборками [4].

Выводы

С возрастом уменьшается число носителей генотипа $ACE^*I/^*I$ и наблюдается тенденция к повышению доли носителей генотипа $ACE^*D/^*D$. Связь генотипа $ACE^*I/^*I$ с одним из ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка (Соколова—Лайона) позволяет отнести его к факторам риска сердечно-сосудистых событий в группе лиц гериатрического возраста (старше 75 лет).

Среди мужчин достоверно чаще, чем среди женщин, выявляют носителей генотипа $ACE^*D/^*D$.

Установлена ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (I/D) у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей с липидами крови и индексом массы тела и, наоборот, не выявлено достоверной связи с факторами риска ИБС генотипов $SETP^*D/^*D$ и $SETP^*D/^*G$. Среди

больных якутской национальности достоверно чаще, чем среди больных некоренной национальности, встречается генотип $SETP^*D/^*G$.

Литература

1. Акберов Р. Ф., Шарафеев А. З., Михайлов М. К. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клиническо-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идел-Пресс, 2008.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
3. Воробьев П. А., Горохова С. Г. Ишемическая болезнь сердца в пожилом возрасте // Клинический геронтолог. 2002. № 7. С. 28–33.
4. Григорьева Л. В., Архипова Н. С., Попова Е. К. и др. Исследование полиморфизма $D442G$ гена белка переносчика эфиров холестерина у якутов в зависимости от возраста: здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии // В сб.: Материалы межрегион. науч.-практич. конф. Якутск, 2010. С. 60–61.
5. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия). Якутск: Госкомстат РС(Я), 2006.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8(6). Прилож. 3.
7. Малыгина Н. А., Костомарова И. В., Мелентьев А. С. и др. Связь полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда // Клинический геронтолог. 2002. № 8. С. 25–29.
8. Моисеев В. С., Демуров Л. М., Кобалава Ж. Д. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте // Тер. архив. 1997. № 9. С. 18–23.
9. Сайгитов Р. Т., Глезер М. Г., Семенов Д. П. и др. I/D полиморфизм гена АПФ у больных с острым коронарным синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 8. С. 34–41.
10. Bello N., Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women // Prog. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 46. № 4. P. 287–295.
11. Kamitani A., Rakugy H., Higaki J. et al. Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis // Hypertension. 1995. Vol. 25. № 5. P. 950–953.
12. Prasad N., O'Kane K. P., Johnstone H. A. et al. The relationship between blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension is observed only in the presence of the angiotensin-converting enzyme gene deletion allele // Quart. J. Med. 1994. Vol. 87. № 11. P. 659–662.
13. US Department of Health and Human Services, 2000. Healthy people 2010: Understanding and improving health. Washington: U. S. Government Printing Office.

N. S. Arkhipova¹, A. L. Ariev², E. K. Popova³, L. V. Grigorieva¹, L. S. Kozina⁴

THE CONNECTION OF POLYMORPHISM I/D OF THE GENE ANGIOTENSIN-CONVERTING FERMENT AND D442G GENE OF PROTEIN-CARRIER OF CHOLESTEROL ETHERS WITH ATHEROSCLEROSIS RISK FACTORS IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE REPUBLIC SAKHA (YAKUTIA)

¹ Yakut scientific center of complex medical problems, Siberian Branch of RAMS, 4th km Sergeliakhscoe shosse, Yakutsk 677010; ² I. I. Mechnikov North-Western State University, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 191015; e-mail: ariev_al@mail.ru; ³ M. K. Ammosov Medical Institute of Yakutsk State University, 44 ul. Kulakovskogo, Yakutsk 677000; ⁴ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110

The authors analyse allocation of genotypes frequencies of polymorphism I/D of the gene of angiotensin-converting ferment (ASYA) and D442G gene of protein-transmitting agent of cholesterol ethers (CETP) in patients of elderly, senile age and long-livers with coronary heart disease taking into account their nationality, age and sex. With the age, the frequency reduction of occurrence of genotype ACE*I/*I has been observed and there is a tendency to increase of genotype frequency ACE*D/*D. Sexual distinctions in frequency of revealing of homozygous genotype ACE*D/*D have been revealed at the relative analysis of genotypes ACE*D/*D and ACE*D/*I. The carriers of genotype ACE*D/*D significantly more are males than females. In the general group (especially in the group of Yakuts), the carriers of genotype ACE*I/*I have demonstrated significantly more often the hypertrophy of myocardium of the left ventricle, which is accurately reflected with the help of ECG sign of Sokolov–Lion. While studying the polymorphism D442G of the gene CETP, the carriers of genotype CETP*D/*G are significantly more often met among Yakuts, than non-indigenous population. The comparison of genotypes frequencies I/D-polymorphism of the gene ACE have showed reliable distinctions of BBI, indexes of blood lipids. The comparison of genotypes CETP*D/*D, CETP*D/*G has not yielded authentic connection with risk factors of coronary heart disease.

Key words: CHD, geriatric age, association, risk factors, gene angiotensin-converting ferment, gene protein-transmitting agent of ethers of cholesterol, patients of non-indigenous population and Yakuts

О. В. Татарина¹, Ю. П. Никитин², В. Н. Неустроева¹, Л. В. Щербакова², Э. П. Горохова³

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В ПОЖИЛОМ, СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ ЯКУТСКА: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем Сибирского отделения РАМН, 677000 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; e-mail: tov3568@mail.ru; ² НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; ³ Республиканская больница № 3 Республики Саха (Якутия), 677000 Якутск, ул. Кирова, 34

Изучены значения АД по данным популяционно-го скрининга населения 60 лет и старше Якутска. Средние значения САД (оба пола — 148, мужчины — 145, женщины — 151 ммрт.ст.) получены выше нормы, рекомендуемой ВНОК. У долгожителей наблюдается его снижение, более выраженное у мужчин. Средние значения ДАД (оба пола — 87, мужчины — 88, женщины — 87 ммрт.ст.) соответствуют категории высокого нормального давления и снижаются с возрастом, в несколько большей степени у мужчин, чем у женщин. Средние уровни пульсового давления в пожилом и старческом возрасте выше нормы (оба пола — 61, мужчины — 57, женщины — 64 ммрт.ст.) с тенденцией роста к 90-летнему возрасту. Выявлены различия уровней АД у геронтов в зависимости от наличия абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии, гипергликемии, курения и отягощенного по артериальной гипертензии семейного анамнеза.

Ключевые слова: артериальное давление, пожилой возраст, эпидемиологическое исследование

В Республике Саха (Якутия) за последние 30 лет был проведен ряд эпидемиологических исследований по изучению особенностей АД у населения, проживающего в условиях Крайнего Севера, но эти исследования выполнены, в основном, на контингенте трудоспособного возраста или только у мужчин [1, 4–6, 10–12]. Популяционные данные об особенностях АД у лиц пожилого возраста в Якутии касаются только возрастной группы 60–64 года. Исследования АД среди якутского пожилого населения и долгожителей единичны [3, 7, 9, 13, 14]. Крупных эпидемиологических исследований по изучению АД у пожилого и старческого населения не проводилось. В связи с этим, на наш взгляд, представляет интерес изучение возможных региональных особенностей АД у пожилого населения, включая долгожителей, Республики Саха (Якутия).

Цель исследования — изучение особенностей АД у лиц 60 лет и старше, проживающих в Якутии, на примере городской популяции и его связь с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Для проведения популяционного скрининга была сформирована репрезентативная выборка людей 60 лет и старше на основе избирательных списков Якутска методом случайных чисел с помощью специальной компьютерной программы. На обследование приглашали лиц из сформированной выборки письмами-приглашениями до пяти раз и более. При отсутствии отклика на письмо, подлежащих обследованию посещали на дому. Исследование было одобрено Этическим комитетом ЯНЦ СО РАМН. От всех обследуемых было получено информированное согласие.

Всего обследованы 775 человек (отклик 79,9%). В базу данных для анализа АД включены сведения о 746 человеках. Обследованные были разделены по половому признаку (мужчины—женщины) и возрастным декадам (60–69 лет — 244, 70–79 лет — 246, 80–89 лет — 186, 90 лет и старше — 70). Средний возраст — 76 лет, мужчин — 75, женщин — 76 лет. При статистической обработке были использованы стандартные методы и унифицированные критерии оценки в соответствии с рекомендациями, принятыми для эпидемиологических исследований [8].

Критерии оценки результатов. Измерение АД производили ртутным сфигмоманометром на правой руке, после пятиминутного отдыха с точностью до 2 ммрт.ст. Учитывали три измерения АД с интервалом не менее одной минуты и регистрировали среднее значение. При анализе антропоме-

трических данных использовали традиционный показатель — индекс Кетле-II; за избыточную массу тела принимали его значения ≥ 25 , но < 30 кг/м²; за ожирение — ≥ 30 кг/м². Основным признаком центрального (абдоминального) ожирения считали окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин.

К гиперхолестеринемии относили значения общего холестерина (ХС) $\geq 5,0$ ммоль/л. Повышенным уровнем ХС ЛПНП считали цифры $\geq 3,0$ ммоль/л. К снижению уровню ХС ЛПВП относили значения $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин. Гипертриглицеридемией считали уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л. К гипергликемии относили значения глюкозы сыворотки крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л. Некурящими считали лиц, никогда не куривших или прекративших курение в течение последних 12 мес, курящими — выкуривающих не менее одной сигареты в день. Наследственность считалась отягощенной по артериальной гипертензии, если у одного из родителей, родных брата, сестры или детей обследуемого была зарегистрирована артериальная гипертензия и (или) инсульт, смерть от них в анамнезе у родственников первой степени.

Учитывали также семейный статус (одинокие — пожилые люди, проживающие без близких и родных, холостые или незамужние, разведенные, вдовцы или вдовы; неодинокие — проживающие с близкими и родными людьми, женатые или замужние, живущие с партнером), уровень образования (без образования, начальное, среднее или высшее).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SPSS для Windows (11.5 версия). При статистических расчетах использовали частотный, корреляционный, регрессионный анализы. В связи с тем, что в возрастных группах наблюдали нормальное распределение величин АД в мужской и женской группах, а также для сравнения с данными других исследований, все значения АД приведены как средние арифметические со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводили с использованием модифицированного критерия Стьюдента, трех групп и более с нормальным распределением — ANOVA. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением производили с помощью критерия Манна–Уитни, трех групп и более с ненормальным распределением — методом Данна. При сравнении

групп использовали стандартизованные по возрасту показатели. За стандарт принимали средний возраст анализируемой выборки. Статистически значимыми признавали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среднее значение САД у лиц 60 лет и старше Якутска составило $148,3 \pm 24,3$ мм рт. ст., медиана (Me) оказалась равной $145,0$ мм рт. ст. с интерквартильными вариациями от $131,4$ до $163,3$ мм рт. ст. В мужской группе среднее значение САД было $144,9 \pm 22,1$ мм рт. ст., $Me = 140,7$ мм рт. ст. (интерквартильный разброс — $130,0$ – $160,0$ мм рт. ст.). В женской группе среднее значение САД оказалось статистически значимо выше в сравнении с мужчинами ($p = 0,001$) и составило $150,9 \pm 25,5$ мм рт. ст. $Me = 148,7$ мм рт. ст. ($133,3$ – $166,7$ мм рт. ст.). Стандартизованные по возрасту уровни САД практически не отличались от средних значений: $148,3 \pm 24,2$ мм рт. ст. в общей выборке, $144,8 \pm 24,1$ мм рт. ст. у мужчин и $151,0 \pm 24,1$ мм рт. ст. у женщин ($p = 0,001$). С возрастом различия значений САД между мужчинами и женщинами нарастали в среднем от $5,1$ мм рт. ст. у 60-летних лиц до $11,1$ мм рт. ст. у долгожителей.

Средние значения САД по возрастным подгруппам изучаемой выборки получены выше нормативных величин во всех изученных возрастных декадах, за исключением подгруппы долгожителей (табл. 1). В возрастных декадах 60–69, 70–79, 80–89 лет средние значения САД оказались на одном уровне, у долгожителей — ниже. Выявлено статистически значимое снижение САД в возрастной период 60–90 лет в среднем на $10,4$ мм рт. ст. в общей выборке ($p < 0,01$), более выраженное у мужчин — на $15,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), чем у женщин — на $9,9$ мм рт. ст. ($p = 0,02$). Необходимо отметить, что снижение САД с возрастом до величин ниже 140 мм рт. ст. констатировано только у мужчин-долгожителей, у женщин во всех возрастных группах средние значения САД оставались выше официальных нормативных величин.

Среднее значение ДАД у лиц обоего пола 60 лет и старше — $87,3 \pm 12,2$ мм рт. ст.; медиана (Me) — $86,7$ мм рт. ст. (интерквартильные вариации $80,0$ – $95,0$ мм рт. ст.). При анализе по полу оказалось, что средние цифры ДАД у мужчин ($87,9 \pm 12,1$ мм рт. ст., $Me = 86,7$ мм рт. ст.) практически такие же, как у женщин ($86,9 \pm 12,3$ мм рт. ст., $Me = 86,7$ мм рт. ст.). Статистически значимых гендерных различий в средних значениях ДАД

Средние значения АД (мм рт. ст.) у городского населения 60 лет и старше Якутии в зависимости от пола и возраста

Возрастная группа, лет	Оба пола		Мужчины		Женщины		$P_{м-ж}$
	n	$M \pm SD$	n	$M \pm SD$	n	$M \pm SD$	
<i>САД</i>							
60–69 (I)	244	150,0±25,1	108	147,2±23,0	136	152,3±26,6	0,12
70–79 (II)	246	147,9±23,8	109	145,5±22,7	137	149,8±24,6	0,17
80–89 (III)	186	149,9±24,8	89	144,1±21,1	97	155,2±26,8	<0,01
≥90 лет (IV)	70	139,6±19,7	18	131,3±12,7	52	142,4±21,0	0,04
<i>Всего</i>	746	148,3±24,3	324	144,9±22,1	422	150,9±25,5	<0,01
≥60*	148,3±24,2		144,8±24,1		151,0±24,1		<0,01
$P_{возр. группы}$	I–IV<0,01 II–IV=0,01 III–IV<0,01		I–IV<0,01 II–IV=0,01 III–IV=0,03		I–IV=0,02 III–IV<0,01		–
<i>ДАД</i>							
60–69 (I)	244	91,6±12,7	108	92,4±12,7	136	90,9±12,6	0,37
70–79 (II)	246	87,6±11,9	109	89,6±11,9	137	85,9±11,7	0,02
80–89 (III)	186	84,3±10,5	89	82,2±9,3	97	86,2±11,3	0,01
≥90 лет (IV)	70	80,0±10,2	18	79,1±5,7	52	80,3±11,4	0,67
<i>Всего</i>	746	87,3±12,2	324	87,9±12,1	422	86,9±12,3	0,44
≥60*	87,4±11,7		87,7±11,7		87,1±11,7		0,49
$P_{возр. группы}$	I–II<0,0001 I–III<0,0001 I–IV<0,0001 II–III<0,01 II–IV<0,0001 III–IV=0,01		I–III<0,0001 I–IV<0,0001 II–III<0,01 II–IV<0,0001		I–II<0,01 I–III<0,01 I–IV<0,0001 II–IV<0,01 III–IV<0,01		–
<i>Пульсовое давление</i>							
60–69 (I)	244	58,5±18,5	108	54,9±16,2	136	61,4±19,6	<0,01
70–79 (II)	246	60,3±18,2	109	55,9±16,5	137	63,8±18,7	<0,01
80–89 (III)	186	65,6±19,0	89	61,9±17,2	97	69,0±20,2	0,01
≥90 лет (IV)	70	59,6±15,3	18	52,2±9,0	52	62,1±16,2	0,02
<i>Всего</i>	746	61,0±18,4	324	57,0±16,5	422	64,0±19,2	<0,0001
≥60*	61,0±18,3		57,1±18,0		63,9±18,0		<0,0001
$P_{возр. группы}$	I–III<0,0001 II–III<0,01 III–IV=0,02		I–III<0,01 II–III=0,01 III–IV=0,02		I–III<0,01 II–III=0,04 III–IV=0,04		–

* Стандартизованный по возрасту показатель

Примечание. $P_{возр. группы}$ — приведены только статистически значимые различия. Здесь и в табл. 2, 3: n — число наблюдений, p — уровень статистической значимости

в общей выборке пожилого населения не обнаружено ($p=0,44$). Разница средних значений ДАД между мужчинами и женщинами с возрастом не нарастала. Стандартизованные по возрасту уровни ДАД, так же как и САД, практически не отличались от средних значений (87,4±11,7 мм рт. ст. у лиц обоего пола, 87,7±11,7 мм рт. ст. у мужчин и 87,1±11,7 мм рт. ст. у женщин). Различия между мужчинами и женщинами получены незначимые ($p=0,49$).

Анализ средних значений ДАД по возрастным группам изучаемой выборки (см. табл. 1) показал снижение средних величин ДАД с каждым десятилетием в возрастном интервале 60–90 лет ($p<0,0001$), причем как у мужчин (на 13,3 мм рт. ст., $p<0,0001$), так и у женщин (на 10,6 мм рт. ст., $p<0,0001$).

Пульсовое давление (ПД) у обследованных лиц 60 лет и старше оказалось несколько выше рекомендуемого норматива — <60 мм рт. ст. — и составило в среднем 61,0±18,4 мм рт. ст.; Me — 60,0 мм рт. ст.

при интерквартильных вариациях 48,3–70,0 мм рт. ст. У мужчин значения ПД ($M=57,0\pm 16,5$ мм рт. ст., $Me=55,3$ мм рт. ст.) были статистически значимо ниже, чем у женщин ($M=64,0\pm 19,2$ мм рт. ст., $Me=61,7$ мм рт. ст.), $\rho < 0,0001$. Аналогичные гендерные различия в уровнях ПД сохранялись в каждой возрастной декаде (см. табл. 1). При этом разность средних значений ПД между мужчинами и женщинами увеличивалась с возрастом: от 6,5 мм рт. ст. у 60-летних ($\rho < 0,01$) до 9,9 мм рт. ст. у долгожителей ($\rho = 0,02$). В женской группе средние значения ПД были выше нормативных величин во всех возрастных группах; в мужской группе — только у 80-летних. Стандартизованные по возрасту показатели ПД оказались практически на таком же уровне, как и средние значения: во всей выборке — $61,0\pm 18,3$ мм рт. ст., у мужчин — $57,1\pm 18,0$ мм рт. ст. и у женщин — $63,9\pm 18,0$ мм рт. ст. ($\rho < 0,0001$).

При рассмотрении ПД в разных возрастных подгруппах замечен его рост с каждым десятилетием, особенно у 80-летних мужчин и женщин, причем и у тех, и у других в среднем одинаково — на 8 мм рт. ст. (по сравнению с 60-летними).

Вероятно, такая динамика ПД обусловлена увеличением с возрастом ригидности артериальной стенки аорты и крупных магистральных артерий. В подгруппе долгожителей (у лиц 90 лет и старше) ПД статистически достоверно ниже, чем у 80-летних ($\rho < 0,02$), у мужчин эта разница больше ($-9,7$), чем у женщин ($-6,9$ мм рт. ст.). У нас две версии о том, почему у 90-летних ПД ниже (особенно у мужчин), чем в более молодом возрасте: селекция к 90-летнему возрасту лиц с меньшей степенью атеросклероза и (или) развитие сердечной недостаточности с уменьшением ФВ. Оба предположительных объяснения требуют специального сравнительного исследования.

Кроме возрастно-половых особенностей АД у пожилых жителей Якутии, мы провели анализ значений АД у лиц с наличием или отсутствием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По ИМТ все обследованные разделены на три обычных группы: < 25 кг/м² — нет избыточной массы тела, $25-29$ кг/м² — избыточная масса тела, ≥ 30 кг/м² — ожирение. Относительно первой группы в двух последующих средние цифры

Таблица 2

Стандартизованные по возрасту значения АД (мм рт. ст.) у городского населения 60 лет и старше Якутии с нормальной и избыточной массой тела, ожирением (по индексу Кеттле) отдельно по полу

Индекс Кеттле,	Оба пола		Мужчины		Женщины		$P_{м-ж}$
	n	$M\pm SD$	n	$M\pm SD$	n	$M\pm SD$	
<i>САД</i>							
<25 (I)	302	144,4±24,0	148	142,2±23,8	154	146,5±24,1	0,12
25–29 (II)	257	149,6±23,7	122	146,2±19,6	135	152,7±26,3	0,03
≥30 (III)	174	154,0±24,2	50	149,2±21,0	124	156,0±25,2	0,07
$P_{I, II, III}$	I–II=0,01 I–III<0,0001 II–III=0,06		I–II=0,13 I–III=0,05 II–III=0,42		I–II=0,04 I–III<0,01 II–III=0,29		–
<i>ДАД</i>							
<25 (I)	302	85,2±11,2	148	85,4±11,2	154	85,0±11,3	0,79
25–29 (II)	257	87,9±11,1	122	88,7±10,6	135	86,9±11,5	0,17
≥30 (III)	174	90,1±12,6	50	90,6±12,3	124	89,9±12,8	0,75
$P_{I, II, III}$	I–II=0,01 II–III=0,045 I–III<0,0001		I–II=0,01 I–III<0,01 II–III=0,35		I–II=0,17 II–III<0,01 I–III=0,04		–
<i>Пульсовое давление</i>							
<25 (I)	302	59,2±18,3	148	56,8±18,0	154	61,5±18,5	0,03
25–29 (II)	257	61,7±18,5	122	57,3±15,2	135	65,7±20,4	<0,0001
≥30 (III)	174	63,9±17,4	50	58,5±14,6	124	66,1±18,0	<0,01
$P_{I, II, III}$	I–II=0,10 I–III=0,01 II–III=0,23		I–II=0,79 I–III=0,52 II–III=0,66		I–II=0,06 I–III=0,04 II–III=0,88		–

Стандартизованные по возрасту значения АД (мм рт. ст.) у городского населения 60 лет и старше Якутии в зависимости от наличия (отсутствия) центрального ожирения (раздельно по полу)

Окружность талии, см	Оба пола		Мужчины		Женщины		$P_{м-ж}$
	n	$M \pm SD$	n	$M \pm SD$	n	$M \pm SD$	
<i>САД</i>							
≤102 (М); ≤88(Ж) (I)	450	145,2±23,7	250	143,3±22,5	200	147,7±24,9	0,049
>102 (М); >88(Ж) (II)	296	152,9±24,3	74	150,0±19,3	222	153,9±25,8	0,23
$P_{I,II}$	<0,0001		0,02		0,01		–
<i>ДАД</i>							
≤102 (М); ≤88 (Ж) (I)	450	85,9±11,4	250	86,6±11,1	200	85,1±11,7	0,18
>102 (М); >88 (Ж) (II)	296	89,3±11,8	74	91,0±11,2	222	88,7±12,0	0,14
$P_{I,II}$	<0,0001		<0,01		<0,01		–
<i>Пульсовое давление</i>							
≤102 (М); ≤88 (Ж) (I)	450	59,3±17,9	250	56,7±16,9	200	62,6±18,7	<0,0001
>102 (М); >88 (Ж) (II)	296	63,6±18,5	74	59,0±14,5	222	65,2±19,4	0,01
$P_{I,II}$	<0,01		0,29		0,16		–

САД, ДАД и ПД были более высокие (табл. 2) и у женщин, и у мужчин (кроме ПД у последних). При сопоставлении стандартизованных по возрасту значений АД у лиц с центральным (абдоминальным) ожирением и без него (табл. 3) продемонстрированы статистически значимо более высокие показатели САД и ДАД у лиц обоего пола с центральным ожирением, чем у лиц без него. Достоверных различий не достигнуто только в ПД.

При анализе стандартизованных по возрасту значений АД у геронтов с наличием или отсутствием дислиппротеидемий (рис. 1) по полу обнаружены следующие тенденции: у лиц с гиперхолестеринемией и ХС ЛПНП значения САД, ДАД, ПД оказались статистически значимо выше, чем у лиц без гиперхолестеринемии. При гипертриглицеридемии и сниженном уровне ХС ЛПВП в показателях САД, ДАД и ПД статистически достоверных особенностей не получено.

У части пациентов выявлена гипергликемия (>5,6 ммоль/л). САД и ПД по стандартизованным по возрасту данным получены у них выше, чем при нормальном уровне глюкозы крови натощак ($p < 0,05$), рис. 2. У курящих средние цифры САД, ДАД, ПД оказались ниже, чем у некурящих, разница в ПД неубедительна. По материалам семей-

стеринемией и ХС ЛПНП значения САД, ДАД, ПД оказались статистически значимо выше, чем у лиц без гиперхолестеринемии. При гипертриглицеридемии и сниженном уровне ХС ЛПВП в показателях САД, ДАД и ПД статистически достоверных особенностей не получено.

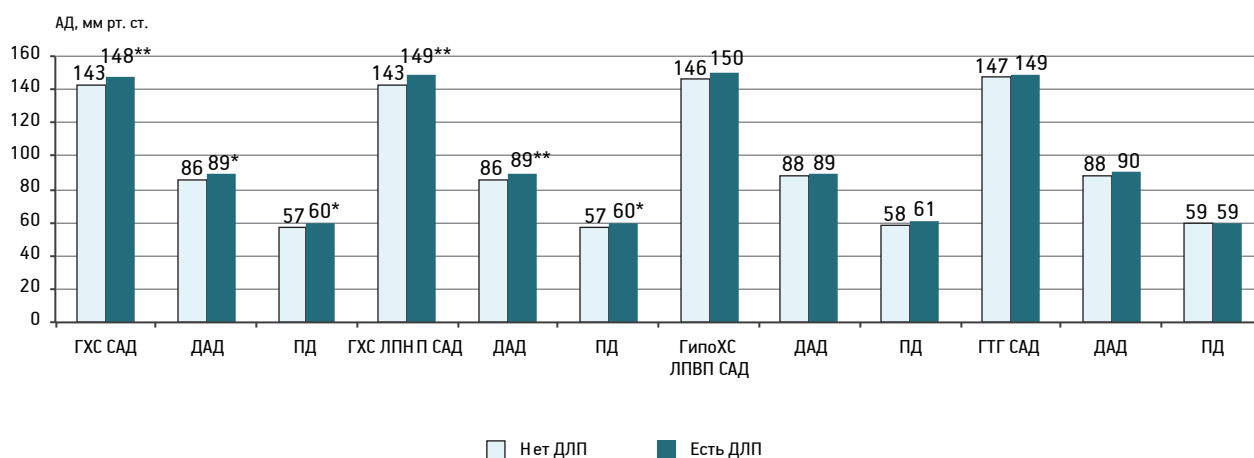


Рис. 1. Стандартизованные по возрасту значения АД (мм рт. ст.) у городского населения 60 лет и старше Якутии в зависимости от наличия (отсутствия) дислиппротеидемии (оба пола).

ПД — пульсовое давление; ГХС — гиперхолестеринемия, ГХС ЛПНП — гиперхолестеринемия ЛПНП; гипоХС ЛПВП — гипохолестеринемия ЛПВП; ГТГ — гипертриглицеридемия; p — уровень статистической значимости между группами геронтов с наличием (отсутствием) дислиппротеидемии (ДЛП): * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

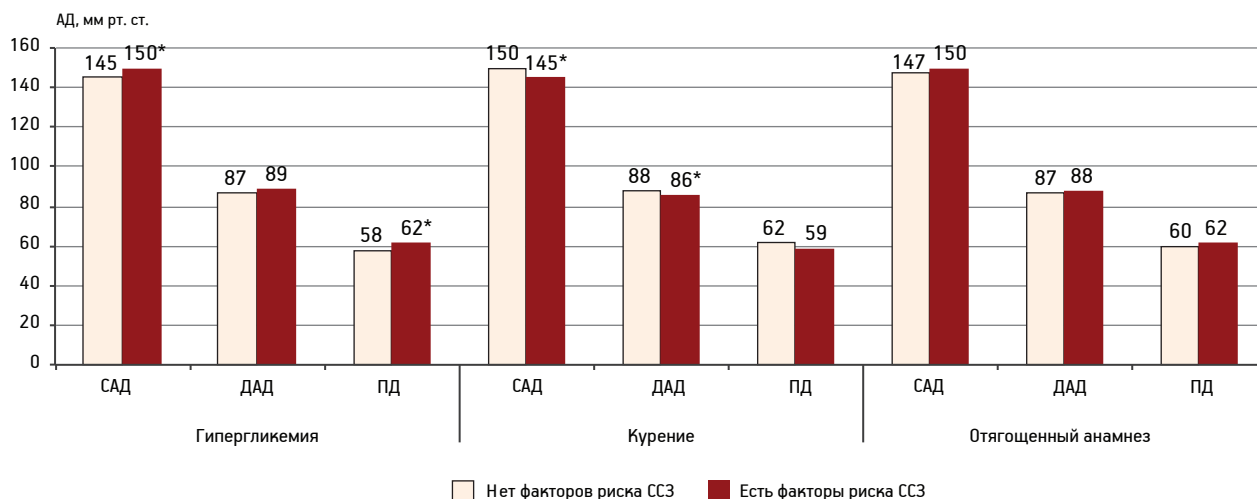


Рис. 2. Стандартизованные по возрасту значения АД (мм рт. ст.) у городского населения 60 лет и старше Якутии в зависимости от наличия (отсутствия) некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), оба пола.

p — уровень статистической значимости между группами геронтов с наличием и отсутствием факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости: * $p < 0,05$

ного анамнеза сделано заключение о более высоких значениях САД и ДАД в группе с наличием артериальной гипертензии у родственников первой степени родства. Четкой связи АД с уровнем образования и семейным статусом выявить не удалось.

Средние значения САД в популяционной выборке населения обоего пола пожилого и старческого возраста, включая долгожителей, Якутска оказались выше нормы, причем в возрасте до 90 лет практически на одном уровне — 148–150 мм рт. ст. В группе долгожителей цифры САД ниже, чем в предыдущих возрастных декадах, при этом у долгожителей-мужчин в большей степени, чем у женщин. Возможно, это обусловлено ослаблением сократительной способности миокарда, а также селекцией лиц с артериальной гипертензией («вымиранием») в предыдущих возрастных декадах. Средние значения ДАД у лиц старше 60 лет обоего пола относятся к категории высокого нормального давления. С каждым десятилетием они снижаются в большей степени у мужчин, чем у женщин. Средние уровни ПД получены выше нормы у представителей обоего пола — в среднем около 60 мм рт. ст. Наибольшие значения зафиксированы в возрастной декаде 80–89 лет; надо полагать, что это связано с уменьшением эластичности («податливости») артериальной стенки, особенно аорты, со снижением её растяжимости и аккумуляторной способности во время систолы. У долгожителей ПД ниже, чем у 80-летних, по-видимому, от уменьшения САД. Динамика в сторону сни-

жения ДАД у пожилых с каждым десятилетием обусловлена, надо полагать, тоже уменьшением «податливости» артериальной стенки, меньшим уменьшением объема (емкости) артериального русла в диастолу. Интересно отметить, что из трёх гемодинамических параметров — САД, ДАД и ПД — наиболее демонстративным и относительно ранним оказался показатель ДАД. До 80 лет у большинства пожилых, судя по средним цифрам, САД сохраняется таким же, как и у 60-летних, ПД возрастает ненамного, а ДАД снижается более существенно и более демонстративно.

Ранее нашего исследования в Якутии была выполнена работа Е. Е. Борисова — в конце 80-х гг. прошлого столетия [2], который обследовал пожилых сельских жителей. По его данным, САД составило в среднем 136,6 мм рт. ст., а ДАД — 86,6 мм рт. ст. Эти данные оказались ниже полученных нами результатов. Но наша выборка значительно старше по возрасту — 60–104 года (средний возраст — 76 лет), а у Е. Е. Борисова — 61–73 года. В работах К. И. Иванова (2005) и Т. М. Климовой (2001) были обследованы ещё более молодые группы населения Якутии. Но сравнивать их результаты с нашими было бы некорректно.

При обследовании пожилого населения Якутии мы отметили у лиц старше 60 лет некоторые ассоциации АД с рядом других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, более высокие параметры АД у мужчин и у жен-

щин при ИМТ > 25 кг/м² (особенно 30) и при абдоминальном ожирении, а также при гиперхолестеринемии, гипергликемии, отягощенном по артериальной гипертензии семейном анамнезе. Эти данные, мы полагаем, могут представлять интерес для практических врачей в их повседневной работе.

Выводы

В пожилом и старческом возрасте (60–89 лет) у жителей Якутии САД, ДАД и пульсовое давление выше официальных норм: средние значения САД — 149, ДАД — 88, пульсового — 61 мм рт. ст.

В 60–89 лет с каждым десятилетием ДАД постепенно снижается, а пульсовое возрастает.

У долгожителей (>90 лет) САД и ДАД ниже, чем в предыдущих возрастных декадах.

При избыточной массе тела и абдоминальном ожирении, гиперхолестеринемии и гипергликемии, при отягощенном семейном анамнезе основные параметры АД выше, чем у лиц без указанных факторов риска.

Литература

1. Алексеев В. П., Непомнящих Л. М., Соломатин А. П. Эпидемиологическая характеристика смертности населения от атеросклероза и гипертонической болезни в условиях Якутии // В кн.: Медико-биологические аспекты процессов адаптации. Новосибирск: Наука, 1975. С. 236–240.
2. Борисов Е. Е. Образ жизни и заболеваемость коренного и сельского населения Крайнего Севера (на примере Якутии): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990.
3. Ефремова А. И., Шишкин С. В. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у

пожилого населения г. Якутска с цереброваскулярными заболеваниями // Якут. мед. журн. 2010. № 10. С. 26–28.

4. Иванов К. И., Климова Т. М., Федорова Т. М. и др. Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужского населения Якутска за 15-летний период // Сибир. мед. журн. 2005. Т. 20. № 3. С. 44–47.

5. Климова Т. М. Динамика распространенности артериальной гипертензии и ее связь с факторами риска среди мужского населения г. Якутска за период с 1984–1986 по 1998–2000 годы: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.

6. Корнильева И. В., Иванов К. И., Шальнова С. А. и др. Особенности распространенности артериальной гипертензии в Якутии // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9. № 5. С. 182–184.

7. Львов Л. А. Образ жизни и долголетие в Якутии. Якутск: Кн. изд-во, 1974.

8. Национальные клинические рекомендации, разработанные ВНОК. М., 2009.

9. Никитин Ю. П., Татаринова О. В., Черных Н. И. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск: Нонпарель, 1999.

10. Николаев Ю. А., Шургая А. М., Митрофанов И. М. и др. Региональные особенности распространенности артериальной гипертензии на промышленных предприятиях г. Мирного Республики Саха (Якутии) // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. № 5. С. 10–16.

11. Петров Р. А. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия в Якутске. Клинико-эпидемиологические исследования. Якутск: Кн. изд-во, 1979.

12. Софронова С. И., Воевода М. И., Уварова Т. Е. и др. Особенности липидно-метаболических нарушений у представителей коренных малочисленных народов Якутии, страдающих артериальной гипертензией // Якут. мед. журн. 2009. № 1. С. 10–12.

13. Татаринова О. В. Особенности артериального давления у долгожителей Якутии // В сб.: Тезисы докладов I съезда геронтологов и гериатров Сибири и Дальнего Востока / Под ред. акад. Ю. П. Никитина. Новосибирск, 2000. С. 255–257.

14. Татаринова О. В., Кылбанова Е. С., Неустроева В. Н. и др. Феномен супердолгожительства в Якутии // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 2. С. 198–203.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 82–88

O. V. Tatarinova¹, Yu. P. Nikitin², V. N. Neustroyeva¹, L. V. Scherbakova², Z. P. Gorohova³

ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN PERSONS OF ELDERLY, SENILE AGE AND LONG-LIVERS OF YAKUTSK: POPULATION SCREENING

¹ Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems, Siberian Branch of RAMS, 4 Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk 677000; e-mail: tov3568@mail.ru; ² Research Institute of Internal Medicine, Siberian Branch of RAMS, 175/1 ul. B. Bogatkova, Novosibirsk 630089; ³ Republican Hospital № 3, Republic of Sakha (Yakutia), Senior Centre, 34 ul. Kirova, Yakutsk 677000

The values of arterial blood pressure according to the Yakutsk population screening at the age of 60 and older have been studied. The average values of systolic arterial pressure (both sexes — 148, men — 145, women — 151 mm Hg) are higher than normal values specified by Society of Cardiology of Russian Federation. Long-living persons show its decrease that is more marked in men. The average values of diastolic arterial pressure (both sexes — 87, men — 88, women — 87 mm Hg) correspond to the category of high normal pressure and are decreasing with age to more extent in men than in women. The average values of pulse pressure in elderly and senile age are higher than normal values (both sexes — 61, men — 57, women — 64 mm Hg) with a tendency to grow by 90 years old. Differences in arterial blood pressure levels are educed in gerontic persons depending on presence of abdominal obesity, hypercholesterolemia, hyperglycemia, smoking and family anamnesis with cases of hypertension.

Key words: arterial blood pressure, elderly age, epidemiological study

Ю. П. Никитин¹, О. В. Татарина², В. Н. Неустроева², Л. В. Щербакова¹, А. С. Сидоров³

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ЯКУТИИ

¹ НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1;² Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, 677000 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4;
e-mail: tov3568@mail.ru; ³ Республиканская больница № 3 Республики Саха (Якутия), 677000 Якутск, ул. Кирова, 34

Проанализированы особенности АД в популяционной выборке населения Якутска в возрасте 60 лет и старше и его связь с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что средние величины САД и ДАД в подвыборке якутов оказались ниже в сравнении с геронтами европеоидной этнической принадлежности. Средние значения САД у якутов и у европеоидов были выше нормативных величин во всех возрастных подгруппах. Средние значения ДАД в обеих этнических группах находились в диапазоне высокого нормального уровня. С 60 до 90 лет и старше отмечено снижение САД и ДАД, более выраженное у европеоидов. Средние значения пульсового давления у якутов и европеоидного населения оказались выше существующего норматива и не имели различий по этническим группам. В обеих этнических подвыборках наблюдали увеличение значений пульсового давления в возрасте 60–89 лет и его снижение после 90 лет. Лица с избыточной массой тела, ожирением, центральным (абдоминальным) ожирением, дислиппротеидемией вне зависимости от принадлежности к этнической группе характеризовались более высокими уровнями АД. Статистически значимых различий уровней АД у якутов и европеоидов в зависимости от гипергликемии, курения, наличия отягощенного анамнеза, уровня образования, семейного положения не выявлено.

Ключевые слова: артериальное давление, пожилой возраст, долгожители, этнические группы

В Республике Саха (Якутия) на протяжении последних 30 лет был проведен ряд исследований по изучению и мониторингу эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у коренного населения региона, но они затрагивали детский и трудоспособный возраст [1–3, 7–9]. Исследования по вопросам особенностей АД у коренного пожилого населения разных этнических групп региона касались только возрастных групп 60–64 года и 90 лет и старше [5, 6]. Крупных эпидемиологических исследований в якутской популяции по изучению АД у насе-

ления старших возрастных групп не проводилось. В связи с этим, представляет интерес изучение особенностей АД у пожилых представителей разных этнических групп, проживающих в Якутии, на примере жителей Якутска.

Цель исследования — изучение особенностей АД у лиц 60 лет и старше, представляющих разные этнические группы и проживающих в Якутии, на примере городской популяции и его связь с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Для проведения популяционного исследования была сформирована репрезентативная выборка людей 60 лет и старше на основе избирательных списков Якутска методом случайных чисел с помощью компьютерной программы. На обследование приглашали лиц из сформированной выборки письмами-приглашениями до пяти раз. При отсутствии отклика на письмо-приглашение подлежащих обследованию посещали на дому. Исследование было одобрено Этическим комитетом ЯНЦ КМП СО РАМН. От всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Всего нами обследованы 775 человек (отклик 79,9%). В базу данных для анализа АД включены сведения о 746 человеках. Обследованные были разделены по этнической принадлежности на три группы: якуты — 344 человека (46,1% от числа обследованных, средний возраст $76,9 \pm 9,4$ года); европеоиды (русские, украинцы, белорусы, поляки, немцы, евреи) — 382 человека (51,2%, средний возраст $74,6 \pm 9,1$ года); прочие (татары, буряты, корейцы и др.) — 17 человек (2,3%). Не указали национальность три человека. Особенности АД

были изучены у представителей первых двух групп (726 чел.).

Критерии оценки результатов. При проведении популяционного исследования использовали стандартные методы и унифицированные критерии оценки в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК [4].

Измерение АД проводили ртутным сфигмоманометром в положении сидя в удобной позе на стуле на правой руке (рука на столе) после пятиминутного отдыха с точностью 2 мм рт. ст. Измеряли АД трижды с интервалом не менее 1 мин и учитывали среднее значение.

Для расчета антропометрических данных использовали традиционный показатель — индекс Кетле-II, который рассчитывали по формуле: $ИК (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. За избыточную массу тела принимали индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 и < 30 $кг/м^2$; ожирение регистрировали при $ИМТ \geq 30$ $кг/м^2$. Основным признаком центрального (абдоминального) ожирения принимали окружность талии > 120 см для мужчин и > 88 см для женщин.

К гиперхолестеринемии (ГХС) относили значения общего холестерина (ХС) $\geq 5,0$ ммоль/л, к сниженному уровню ХС ЛПВП — его значения $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин. Гипертриглицеридемией (ГТГ) считали уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л. К гипергликемии относили значения уровня глюкозы сыворотки крови натощак $> 5,6$ ммоль/л. Некурящими считались лица, никогда не курившие или прекратившие курение в последние 12 мес, курящими — выкуривающие не менее одной сигареты в день. Наследственность считали отягощенной по артериальной гипертензии, если последняя и/или инсульт, а также смерть от них в анамнезе у родственников первой степени были зарегистрированы у одного из родителей обследуемого, родных брата, сестры или детей.

Сопоставление стандартизованных по возрасту величин АД проводили в зависимости от семейного статуса (одинокое — пожилые лица, проживающие без близких и родных людей, холостые или незамужние, разведенные, вдовцы или вдовы; неодинокое — лица, проживающие с близкими и родными людьми, женатые или замужние, живущие с партнером), от образования (без образования или с начальным образованием, со средним и высшим образованием).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS для Windows (11.5 версия). Сравнение

двух независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводили с использованием модифицированного критерия Стьюдента, трех групп и более с нормальным распределением — ANOVA. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением проводили с помощью критерия Манна—Уитни, трех групп и более с ненормальным распределением осуществляли методом Данна. При сравнении групп использовали стандартизованные по возрасту показатели. За стандарт принимали средний возраст анализируемой выборки. Статистически значимыми результаты признавали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение величин САД, ДАД в изучаемой выборке у европеоидного населения носило приближенный к нормальному характер (тест Колмогорова—Смирнова, $p > 0,05$). В подвыборке якутов распределение уровней САД, ДАД отличалось от нормального (тест Колмогорова—Смирнова, $p < 0,05$). Распределение значений пульсового давления (ПД) было ненормального характера в подвыборках якутов и европеоидов. Во всех возрастных декадах с распределением по полу и этнической принадлежности распределение величин САД, ДАД, ПД носило нормальный характер.

Среднее значение САД у лиц якутской национальности 60 лет и старше ($n=344$ чел.) оказалось равным $146,2 \pm 23,0$ мм рт. ст. Медиана (Me) составила $143,3$ мм рт. ст. (25-й % $_0=130,0$ мм рт. ст.; 75-й % $_0=161,3$ мм рт. ст.). У европеоидного населения среднее значение САД оказалось $150,4 \pm 25,5$ мм рт. ст., $Me=146,7$ мм рт. ст. (25-й % $_0=133,3$ мм рт. ст.; 75-й % $_0=166,7$ мм рт. ст.). В подвыборке европеоидов средняя величина САД получена статистически значимо выше в сравнении с подвыборкой якутов ($p=0,02$). В стандартизованных по возрасту средних значениях САД различие между якутами ($146,3 \pm 24,4$ мм рт. ст.) и европеоидами ($150,2 \pm 24,4$ мм рт. ст.) сохранялось статистически значимым ($p=0,03$).

Анализ средних значений САД у лиц с разной этнической принадлежностью по возрастным группам (табл. 1) показал, что значения САД оказались выше нормативных величин во всех возрастных группах, причем как у якутов, так и у европеоидного населения, за исключением долговительской подгруппы якутов. Динамика средних

Средние значения АД в популяционной выборке населения 60 лет и старше Якутска в зависимости от этнической принадлежности

Возрастная группа, лет	САД			ДАД			ПД		
	якуты	европеоиды	$P_{я-е}$	якуты	европеоиды	$P_{я-е}$	якуты	европеоиды	$P_{я-е}$
60–69 (I)	146,8±23,2	152,1±26,5	0,12	89,0±11,8	93,2±13,2	0,01	57,9±17,6	58,9±19,3	0,67
70–79 (II)	145,9±22,3	149,9±25,1	0,19	86,4±11,3	88,8±12,5	0,12	59,5±16,5	61,1±19,6	0,50
80–89 (III)	149,2±25,2	150,9±24,7	0,64	84,1±11,1	84,8±11,1	0,67	65,1±19,4	66,2±18,8	0,70
≥ 90 (IV)	138,0±17,2	142,0±23,4	0,42	78,2±7,0	81,9±13,5	0,16	59,8±14,0	60,1±17,3	0,93
≥60	146,2±23,0	150,4±25,5	0,02	85,5±11,1	89,0±13,1	<0,0001	60,7±17,6	61,3±19,3	0,63
≥60*	146,3±24,4	150,2±24,4	0,03	86,0±11,8	88,6±11,8	<0,01	60,3±18,4	61,6±18,4	0,35
P_{I-II}	0,77	0,48		0,08	<0,01		0,49	0,36	
P_{I-III}	0,48	0,74		<0,01	<0,0001		<0,01	<0,01	
P_{I-IV}	0,047	0,05		<0,0001	<0,0001		0,57	0,76	
P_{II-III}	0,30	0,77	–	0,12	0,02	–	0,02	0,03	–
P_{II-IV}	0,07	0,13		<0,0001	<0,01		0,94	0,81	
P_{III-IV}	0,01	0,10		<0,01	0,28		0,11	0,14	

* Стандартизованный по возрасту показатель

значений САД в возрастных группах 60–69 лет и 90 лет и старше показала их снижение у якутов на 8,8 мм рт. ст. ($p=0,047$) и у европеоидного населения — на 10,1 мм рт. ст. ($p=0,05$), при этом в возрастных декадах 60–69, 70–79, 80–89 лет они находились практически на одном уровне. У якутов мужского пола снижение САД в группах с 60–69 лет и 90 лет и старше было менее выраженным (на 9,7 мм рт. ст.) в сравнении с мужчинами-европеоидами (на 15 мм рт. ст.). Различия в темпе снижения САД у женщин якутской и европеоидной принадлежности менее выражены (9,6 и 10,2 мм рт. ст., соответственно).

Среднее значение ДАД у якутов изучаемой выборки оказалось равным 85,5±11,1 мм рт. ст., медиана (Me)=84,3,0 мм рт. ст. (25-й %о=80,0 мм рт. ст.; 75-й %о=91,6 мм рт. ст.). У европеоидного населения среднее значение ДАД составило 89,0±13,1 мм рт. ст., $Me=90,0$ мм рт. ст. (25-й %о=80,0 мм рт. ст.; 75-й %о=98,0 мм рт. ст.). Средние величины ДАД у якутов оказались статистически максимально значимо ниже, чем у европеоидов ($p<0,0001$). При этом различие ДАД между якутами и европеоидами уменьшалось с 60 до 89 лет с 4,2 до 0,7 мм рт. ст.; у долгожителей эта разница вновь выросла до 3,7 мм рт. ст. Стандартизованные по возрасту показатели ДАД составили у якутов 86,0±11,8 мм рт. ст., у европеоидов — 88,6±11,8 мм рт. ст.; различия по этническим группам остались статистически значимыми ($p<0,01$).

Средние значения ДАД у якутов находились в диапазоне высокого нормального уровня в каждой возрастной группе (см. табл. 1), кроме группы 90 лет и старше; у европеоидов 60–69 лет ДАД было выше нормы, в остальных возрастных группах — на уровне нормальных величин. Динамика средних значений ДАД у людей 60–90 лет и старше показала снижение у якутов на 10,8 мм рт. ст. ($p<0,0001$), у европеоидов — на 11,3 мм рт. ст. ($p<0,0001$).

Среднее значение ПД в якутской подвыборке составило 60,7±17,6 мм рт. ст.; медиана зарегистрирована на уровне 60,0 мм рт. ст. с интерквартильным интервалом 48,3–70,0 мм рт. ст. Среднее значение ПД у европеоидов оказалось равным 61,3±19,3 мм рт. ст., $Me=60,0$ мм рт. ст. при интерквартильном размахе 48,2–70,0 мм рт. ст. Различий в уровнях ПД в зависимости от этнической принадлежности не выявлено как в средних величинах ($p=0,63$), так и в стандартизованных по возрасту показателях ($p=0,35$). В обеих этнических подгруппах наблюдали нарастание ПД от 60 до 89 лет и его снижение в долгожительской когорте до величин чуть выше уровня 60-летней возрастной декады (см. табл. 1).

Проведено изучение особенностей стандартизованных по возрасту величин АД у разных этнических групп в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Стандартизованные по возрасту значения АД (мм рт. ст.) в популяционной выборке населения 60 лет и старше Якутска в зависимости от массы тела, наличия (отсутствия) центрального (абдоминального) ожирения с учетом этнической принадлежности

Критерий	САД			ДАД			ПД				
	якуты		n	европеоиды		P _{я.е}	якуты		P _{я.е}	европеоиды	
	M±SD	n		M±SD	n		M±SD	n		M±SD	n
<i>Индекс Кетле, кг/м²</i>											
<25 (I)	170	143,4±22,2	125	145,5±26,3	0,48	84,6±10,1	86,1±12,6	0,28	58,8±17,3	59,4±19,9	0,79
25–29 (II)	117	148,2±23,1	132	151,1±24,6	0,35	87,0±10,9	88,6±11,5	0,26	61,2±17,7	62,5±19,4	0,60
≥30 (III)	54	152,6±24,1	115	155,3±24,5	0,51	88,1±11,9	91,3±13,0	0,12	64,5±17,0	64,0±17,6	0,84
<i>p</i>		I–II=0,08 I–III<0,01 II–III=0,24		I–II=0,08 I–III<0,01 II–III=0,19		I–II=0,06 I–III=0,04 II–III=0,54	I–II=0,10 I–III<0,01 II–III=0,09		I–II=0,25 I–III=0,04 II–III=0,25	I–II=0,20 I–III=0,07 II–III=0,54	
<i>Окружность талии, см</i>											
≤102(М); ≤88(Ж) (I)	232	143,6±21,3	203	147,0±26,4	0,14	85,1±10,3	86,9±12,6	0,11	58,5±16,5	60,1±19,6	0,36
>102(М); >88(Ж) (II)	112	152,0±25,3	179	153,8±23,9	0,53	87,6±11,4	90,4±12,1	0,05	64,4±18,8	63,4±18,4	0,67
<i>P_{I, II}</i>		<0,01		0,01		0,04	0,01		<0,01	0,09	

Масса тела. Межгрупповое сравнение стандартизованных по возрасту значений САД и ДАД у лиц с разной массой тела (табл. 2) выявило статистически значимое нарастание САД и ДАД с увеличением массы тела как у якутов ($\rho=0,01$ и $\rho=0,04$), так и у европеоидов ($\rho<0,01$ и $\rho<0,01$). При анализе стандартизованных по возрасту значений ПД у лиц с разными категориями массы тела также отмечался рост их величин, статистически значимый у якутов ($\rho=0,04$) и незначимый — у европеоидов ($\rho=0,07$).

При анализе различий стандартизованных по возрасту значений АД у представителей разных этнических групп оказалось, что САД, ДАД и ПД незначительно ниже у якутов, чем у европеоидов с нормальной массой тела ($\rho=0,48$, $\rho=0,28$, $\rho=0,79$, соответственно), с избыточной массой тела ($\rho=0,35$, $\rho=0,26$, $\rho=0,60$, соответственно), с ожирением ($\rho=0,51$, $\rho=0,12$, $\rho=0,84$, соответственно).

Центральное (абдоминальное) ожирение. У пожилого населения якутской национальности стандартизованные по возрасту значения САД, ДАД, ПД были статистически значимо выше у лиц с центральным (абдоминальным) ожирением, чем без него ($\rho<0,01$, $\rho=0,04$, $\rho<0,01$, соответственно). У европеоидов стандартизованные по возрасту значения САД, ДАД, ПД были также выше у лиц с центральным (абдоминальным) ожирением, чем без него: статистически значимо САД и ДАД ($\rho=0,01$, $\rho<0,01$, соответственно), статистически незначимо ПД ($\rho=0,09$). Сравнение стандартизованных по возрасту АД у пожилых с центральным ожирением выявило более высокие величины у европеоидов, чем у якутов, САД ($\rho=0,53$) и ДАД ($\rho=0,05$) и более низкие ПД ($\rho=0,67$), но эти различия были статистически незначимыми.

Дислиппротеидемия. Среди лиц с ГХС стандартизованные по возрасту значения САД (табл. 3) оказались значительно выше, чем у лиц без ГХС, статистически значимо у якутов ($\rho=0,02$) и незначимо — у европеоидов ($\rho=0,11$). У лиц с гипохолестеринемией ЛПВП (гипоХС ЛПВП) САД статистически достоверно не отличалось от соответствующих показателей у лиц с нормальным и высоким содержанием ЛПВП в якутской ($\rho=0,31$) и в европеоидной ($\rho=0,39$) подвыборках. У геронтов с ГТГ значения САД также существенно не различимы в обеих этнических группах — якутской ($\rho=0,58$) и европеоидной ($\rho=0,85$). Значимых различий значений САД

между якутами и европеоидами у лиц с наличием ГХС, гипоХС ЛПВП, ГТГ не было обнаружено ($\rho=0,25$, $\rho=0,57$, $\rho=0,74$, соответственно).

В группе лиц с ГХС стандартизованные по возрасту значения ДАД оказались выше, чем у лиц без ГХС, статистически значимо у якутов ($\rho=0,03$) и незначимо — у европеоидов ($\rho=0,10$). У лиц с гипоХС ЛПВП значения ДАД были практически на одном уровне с геронтами при нормальном и высоком содержании ХС ЛПВП в якутской подвыборке ($\rho=0,85$), как и в европеоидной подвыборке ($\rho=0,39$). Среди обследованных с ГТГ значения ДАД были практически на одном уровне с геронтами без ГТГ в якутской подвыборке ($\rho=0,90$) и в европеоидной подвыборке ($\rho=0,30$). Определены статистически значимые этнические различия значений ДАД у лиц с наличием или отсутствием дислиппротеидемий. У пожилых якутов с ГХС, гипоХС ЛПВП, ГТГ, величины ДАД меньше, чем у лиц европеоидной этнической принадлежности ($\rho=0,01$, $\rho=0,047$, $\rho=0,048$, соответственно).

Геронты с ГХС характеризовались незначительными этническими различиями стандартизованных по возрасту значений ПД и у якутов ($\rho=0,08$), и у европеоидов ($\rho=0,29$). При гипоХС ЛПВП значения ПД получены также близкими к группе с нормальным и высоким содержанием ЛПВП в якутской ($\rho=0,23$) и в европеоидной ($\rho=0,43$) подвыборках. Среди лиц с ГТГ значения ПД, также как у геронтов без ГТГ, мало различалось между собой, причем как в якутской, так и в европеоидной подвыборках ($\rho=0,52$ и $\rho=0,63$, соответственно). Определены незначительные этнические различия значений ПД у лиц с наличием или отсутствием дислиппротеидемии. В подгруппе пожилых якутов с ГХС, гипоХС, ГТГ величины ПД были практически одинаковыми с европеоидами ($\rho=0,89$, $\rho=0,82$, $\rho=0,52$, соответственно).

Гипергликемия. Среди пожилого населения якутской национальности с гипергликемией ($>5,6$ ммоль/л) стандартизованные по возрасту значения САД

Таблица 3

Стандартизованные по возрасту значения АД (мм рт. ст.) в популяционной выборке населения 60 лет и старше Якутска в зависимости от наличия (отсутствия) дислиппротеидемии (ДЛП) с разделением по этнической принадлежности

Критерий дислиппротеидемии, ммоль/л	САД				ДАД				ПД		P _{я-е}	
	якуты		европеоиды		якуты		европеоиды		якуты	европеоиды		
	n	M±SD	n	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD				
Гиперхолестеринемия (ГХС)												
<5,0	88	141,1±22,1	78	145,0±25,4	0,29	84,9±9,7	87,8±12,4	0,10	56,1±16,2	57,2±18,6	0,70	
≥5,0	186	147,6±21,2	194	150,3±24,3	0,25	87,7±9,7	90,6±12,6	0,01	59,9±16,7	59,7±17,0	0,89	
P _{ГХС(+)-ГХС(-)}		0,02		0,11		0,03	0,10		0,08	0,29		
Гипохолестеринемия ЛПВП												
>1,0(М);≥1,2(Ж)	228	144,7±21,3	211	148,2±24,1	0,15	86,0±9,8	89,7±12,8	0,01	58,7±16,2	58,6±16,8	0,82	
≤1,0(М)≤1,2(Ж)	46	147,9±23,3	61	151,0±26,5	0,57	86,2±9,8	90,9±12,1	0,047	61,4±18,4	60,1±20,0	0,82	
P _{ДЛП(+)-ДЛП(-)}		0,31		0,39		0,85	0,39		0,23	0,43		
Гипертриглицеридемия (ГТГ)												
<1,7	242	144,9±21,1	209	148,5±25,3	0,12	86,0±9,8	89,5±12,7	0,02	58,9±15,8	59,0±18,4	0,63	
≥1,7	32	147,3±25,8	63	149,7±22,3	0,74	86,2±9,8	91,2±12,2	0,048	61,1±22,2	58,5±14,8	0,52	
P _{ГТГ(+)-ГТГ(-)}		0,58		0,85		0,90	0,30		0,52	0,63		

(148,4±20,5 мм рт. ст.), ДАД (88,0±11,7 мм рт. ст.), ПД (60,4±14,7 мм рт. ст.) были выше, чем у лиц без нее (142,0±19,9 мм рт. ст., $\rho=0,02$; 85,3±9,9 мм рт. ст., $\rho=0,06$; 56,7±15,0 мм рт. ст., $\rho=0,07$). У европеоидов эти различия стандартизованных по возрасту показателей САД (152,1±25,8 и 148,2±24,6 мм рт. ст., соответственно, $\rho=0,21$) и ПД (63,2±21,0 и 59,5±16,6 мм рт. ст., соответственно, $\rho=0,10$) были аналогичными. ДАД у европеоидов с гипергликемией и без нее было практически на одном уровне (88,9±11,8 и 88,7±12,9 мм рт. ст., $\rho=0,89$). Сравнение стандартизованных по возрасту показателей АД у пожилых с гипергликемией не выявило статистически значимых различий между изучаемыми этническими группами: САД — $\rho=0,33$, ДАД — $\rho=0,63$, ПД — $\rho=0,35$.

Курение. В группе курящих геронтов якутской национальности стандартизованные по возрасту значения САД (142,4±23,2 мм рт. ст.), ДАД (84,0±11,8 мм рт. ст.), ПД (58,4±17,9 мм рт. ст.) были выше, чем у некурящих якутов (148,5±22,6 мм рт. ст., $\rho=0,02$; 87,0±10,6 мм рт. ст., $\rho=0,01$; 61,5±17,3 мм рт. ст., $\rho=0,12$). У европеоидов эти различия стандартизованных по возрасту показателей САД (147,7±22,5 и 151,6±26,9 мм рт. ст., соответственно, $\rho=0,16$), ДАД (87,6±14,0 и 89,0±12,6 мм рт. ст., соответственно, $\rho=0,30$) и ПД (60,1±15,7 и 62,5±21,0 мм рт. ст., соответственно, $\rho=0,23$) оказались аналогичными. Сравнение стандартизованных по возрасту показателей АД у курящих пожилых выявило более высокие величины у европеоидов, чем у якутов, САД ($\rho=0,06$), ДАД ($\rho=0,02$), ПД ($\rho=0,43$).

Отягощенный анамнез. При сопоставлении стандартизованных по возрасту показателей АД в зависимости от наличия отягощенного анамнеза по артериальной гипертензии было выявлено, что среди якутов с наследственной отягощенностью стандартизованные по возрасту показатели САД, ДАД и ПД незначительно выше, чем у якутов без нее: 149,4±25,4 и 144,5±21,5 мм рт. ст., $\rho=0,08$; 87,2±12,5 и 84,6±10,3 мм рт. ст., $\rho=0,30$; 62,1±18,4 и 59,9±17,1 мм рт. ст., $\rho=0,10$, соответственно. В европеоидной подвыборке САД и ПД существенно выше у лиц с отягощенным анамнезом (153,5±24,7 и 62,6±17,9 мм рт. ст., соответственно), чем у лиц без него (147,6±25,9 мм рт. ст., $\rho=0,04$ и 60,2±20,4 мм рт. ст., $\rho=0,04$, соответственно). Значения ДАД у европеоидов с отягощенным анамнезом и без него не имеют статистиче-

ской значимости (90,9±13,2 и 87,4±12,8 мм рт. ст., соответственно, $\rho=0,25$).

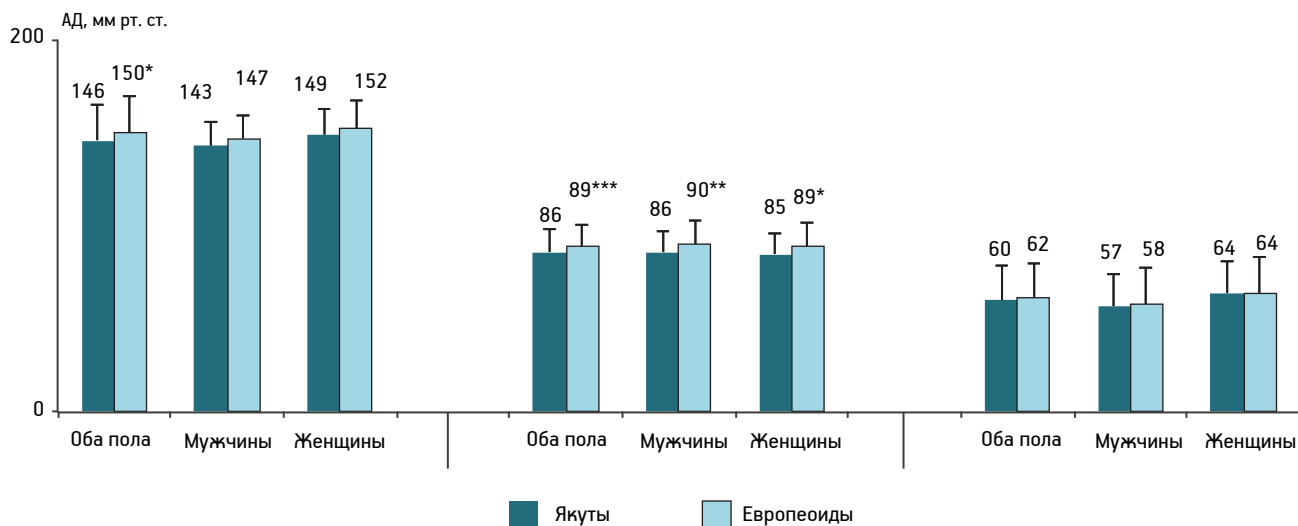
В группе лиц с отягощенным анамнезом стандартизованные по возрасту значения САД и ДАД были статистически незначимо ниже, чем у европеоидов ($\rho=0,20$, $\rho=0,06$, соответственно). Стандартизованный по возрасту показатель ПД был практически на одном уровне у якутов и европеоидов ($\rho=0,83$).

Социальные факторы (образование, семейный статус). При анализе стандартизованных по возрасту показателей АД в зависимости от уровня образования, семейного статуса статистически значимых различий и у якутов, и у европеоидов не выявлено.

Заключение

Средние величины САД и ДАД среди якутов оказались статистически значимо ниже в сравнении с геронтами европеоидной этнической принадлежности (рисунки). Средние значения САД у якутов и у европеоидного населения были выше нормативных величин во всех возрастных группах; средние значения ДАД в обеих этнических группах находились в диапазоне высокого нормального ДАД. В 60–90 лет отмечали снижение САД и ДАД, более выраженное у геронтов европеоидной принадлежности. Средние значения ПД у якутов и европеоидного населения оказались выше существующего норматива (<60 мм рт. ст.) и не имели различий по этнической принадлежности. В обеих этнических подвыборках наблюдали увеличение значений ПД в возрасте 60–89 лет и его снижение после 90 лет до величин чуть выше уровня ПД в 60-летней возрастной декаде.

Полученные в нашей работе данные имеют отличия по средним значениям от эпидемиологических исследований европейских популяций старшего возраста, которые демонстрируют разноречивые результаты. Так, популяционное исследование в Швеции на 199 мужчинах (средний возраст 82,8 года) и 400 женщинах (средний возраст 83,3 года) показало более высокие средние уровни АД в сравнении с результатами нашего исследования: САД оказалось равным 159±24 мм рт. ст. у мужчин и 163±24 мм рт. ст. у женщин; ДАД — 86±13 и 83±13 мм рт. ст., соответственно [11]. Что же касается другой европейской популяции, то полученные данные обследования в Дублине 1 144 человек 65 лет и старше, наоборот, отметили более низкие результаты: среднесуточное амбулаторное САД



Средние значения АД ($M \pm SD$) у городского населения 60 лет и старше Якутии в зависимости от этнической принадлежности. Уровень статистической значимости различий между якутской и европеоидной подгруппами:

оба пола — $r_{САД} = 0,02$; $r_{ДАД} < 0,0001$; $r_{ПД} = 0,83$; мужчины — $r_{САД} = 0,08$; $r_{ДАД} < 0,01$; $r_{ПД} = 0,99$;
женщины — $r_{САД} = 0,29$; $r_{ДАД} = 0,01$; $r_{ПД} = 0,86$.

Уровень статистической значимости различий между якутской и европеоидной подгруппами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$

$143,1 \pm 20,3$ мм рт. ст., ДАД — $82,1 \pm 11,2$ мм рт. ст. [10]. Возможно, это объясняется тем, что проводили исследование среднесуточного амбулаторного давления, которое, как известно, дает более низкие результаты.

Одномоментное популяционное исследование азиатской популяции (157 902 рабочих 20–69 лет в Японии) выявило более низкие, в сравнении с нашим исследованием, результаты: среднее значение САД у лиц 60–69 лет — $136,9 \pm 16,6$ мм рт. ст., ДАД — $76,0 \pm 10,1$ мм рт. ст. [12].

В эпидемиологическом исследовании случайной выборки взрослого населения Республики Саха (Якутия) трудоспособного возраста (средний возраст 40,6 года), по материалам И. В. Корнильевой (2003), выявлены этнические различия только САД [3]. Уровень САД у лиц некоренной национальности оказался достоверно выше, чем у лиц коренной национальности. Средние значения ДАД у мужчин коренной и некоренной национальности были практически одинаковы; однако у некоренных женщин они оказались выше, чем у коренных. В другом популяционном исследовании коренного и некоренного мужского населения 20–59 лет Якутска не выявлено достоверной разницы в уровнях САД и ДАД в зависимости от этнической принадлежности [1].

По результатам нашего исследования, в популяционной выборке пожилого населения Якутска в возрасте 60 лет и старше отмечали нарастание

САД, ДАД, ПД с увеличением массы тела в обеих этнических группах. Величины САД, ДАД, ПД в разных весовых категориях (нормальная масса тела, избыточная масса тела, ожирение) были выше у европеоидов, чем у якутов. Лица с центральным (абдоминальным) ожирением вне зависимости от принадлежности к этнической группе характеризовались более высокими уровнями АД в сравнении с геронтами без него.

В изучаемой популяционной выборке пожилого населения Якутска величины АД были преимущественно выше у якутов и европеоидов с дислипидемией. Значимые различия по этнической принадлежности у лиц с дислипидемией обнаружены только при анализе стандартизованных по возрасту величин ДАД. Выявлены небольшие особенности уровня АД у геронтов в зависимости от гипергликемии, курения и наличия отягощенного анамнеза, а также от уровня образования, семейного положения, причем это отмечено в обеих этнических группах.

Литература

1. Иванов К. И., Климова Т. М., Федорова Т. М. и др. Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужского населения Якутска за 15-летний период // Сибир. мед. журн. 2005. Т. 20. №3. С. 44–47.
2. Климова Т. М. Динамика распространенности артериальной гипертензии и ее связь с факторами риска среди мужского населения г. Якутска за период с 1984–1986 по 1998–2000 годы: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.

3. Корнильева И. В., Иванов К. И., Шальнова С. А. и др. Особенности распространенности артериальной гипертензии в Якутии // Артериальная гипертензия. 2003. Т.9. № 5. С. 182–184.

4. Национальные клинические рекомендации, разработанные ВНОК. М., 2009.

5. Никитин Ю. П., Татаринова О. В. О долгожительстве населения Сибири и Дальнего Востока // Проблемы соц. гигиены и история медицины. 1996. № 3. С. 9–11.

6. Никитин Ю. П., Татаринова О. В., Черных Н. И. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск: Нонпарель, 1999.

7. Николаева Л. А., Бурцева Т. Е., Томский М. И. и др. Этнические особенности артериального давления и порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у детей Якутии // Дальневосточ. мед. журн. 2008. № 2. С. 78–80.

8. Петров П. А., Алексеев В. П., Соломатин А. П. Сердечно-сосудистая патология в Якутии. Якутск: Изд-во ЯГУ, 1982, 152 с.

9. Софронова С. И., Воевода М. И., Уварова Т. Е. и др. Особенности липидно-метаболических нарушений у представителей коренных малочисленных народов Якутии, страдающих артериальной гипертензией // Якут. мед. журн. 2009. № 1. С. 10–12.

10. Burr M. L., Dolan E., O'Brien E. W. et al. The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study // Age Aging. 2008. № 37. P. 201–206.

11. Nilsson S. E., Read S., Berg S. et al. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older // Aging clin. Exp. Res. 2007. № 19. P. 41–47.

12. Wakabayashi I. Relationships of body mass index with blood pressure and serum cholesterol concentrations at different ages // Aging clin. Exp. Res. 2004. Vol. 16. № 6. P. 461–466.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 89–96

Yu. P. Nikitin¹, O. V. Tatarinova², V. N. Neustroyeva², L. V. Scherbakova¹, A. S. Sidorov³

FEATURES OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN ELDERLY PERSONS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS IN YAKUTSK

¹ Research Institute of Internal Medicine, Siberian Branch of RAMS, 175/1 ul. B. Bogatkova, Novosibirsk 630089;

² Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems, Siberian Branch of RAMS, 4 Sergelyakhskoe shosse,

Yakutsk 677000; e-mail: tov3568@mail.ru; ³ Republican Hospital № 3, Republic of Sakha (Yakutia),

Senior Centre, 34 ul. Kirova, Yakutsk 677000

The differences in arterial blood pressure in the sample of population in the age of 60 and older of different ethnic groups in Yakutsk, as well as its connection with the other cardiovascular diseases risk factors have been analyzed. It was shown that the average values of systolic and diastolic blood pressure in subsample of the Yakuts appeared to be lower than in Caucasoid gerontic persons. The average values of systolic arterial blood pressure both in the Yakuts and in the Caucasoids were detected higher than normal values in all age-dependent subgroups. The average values of diastolic blood pressure in both ethnic groups were within the limits of high normal level. From 60 to 90 years and older the decrease in systolic and diastolic arterial blood pressure was detected; it was more marked in Caucasoid gerontic persons. The average values of pulse pressure in the Yakuts and in the Caucasoids appeared to be higher than the existing standard and didn't have any differences in ethnic groups. In both ethnical subsamples, pulse pressure values increase was observed in persons of 60–89 years old and its decrease after 90. Persons with overweight, obesity, central (abdominal) obesity, dyslipoproteidemia irrespective of belonging to ethnical group were characterized as having higher levels of arterial blood pressure. Statistically significant differences in the levels of arterial blood pressure in the Yakuts and in the Caucasoids depending on hyperglycemia, smoking, the presence of burdened anamnesis, educational level, marital status was not detected.

Key words: arterial blood pressure, elderly age, long-living persons, ethnical differences

И. Ф. Лабунец

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИРКАННУАЛЬНЫХ РИТМОВ ФУНКЦИЙ ЭПИФИЗА, ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И ТИМУСА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;
e-mail: irina_labunets@ukr.net

Исследованы взаимоотношения цирканнуальных ритмов функционального состояния эпифиза, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса у здоровых мужчин и женщин 20–79 лет. Установлено, что характерные для молодых людей 20–29 лет ритмы концентрации в крови мелатонина, АКТГ гипофиза, кортизола и тимического сывороточного фактора с возрастом нарушаются (изменение величины сезонных пиков уровней гормонов, смещение сезонной акрофазы, монотонность). У мужчин нарушение ритмичности функций исследованных органов встречается раньше, чем у женщин (эпифиз и АКТГ-функция гипофиза после 30 лет; тимус и кора надпочечников — после 40 лет), и более выражены. У здоровых людей возрастной десинхронизм мелатонинообразующей функции эпифиза — важное патогенетическое звено нарушений взаимоотношений ритмичности функций гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса.

Ключевые слова: мелатонин, тимический сывороточный фактор, АКТГ, кортизол, возраст, мужчины, женщины

В настоящее время все большее внимание привлекают гендерные аспекты медицины, что можно объяснить определенными различиями у мужчин и женщин в возникновении и течении целого ряда заболеваний (сердечно-сосудистые и онкологические, сахарный диабет и так далее), а также в фармакодинамике лекарственных средств при их медикаментозной терапии [10, 12, 13]. Так, с возрастом риск заболеть злокачественными новообразованиями составляет для мужчин 27,7%, для женщин 18,5% [13]. Сердечно-сосудистые заболевания встречаются чаще у мужчин и остаются наиболее частой причиной их смерти в возрасте старше 45 лет, тогда как у женщин — в возрасте старше 65 лет [10].

В экспериментальных и клинических условиях показано, что продолжительность жизни и развитие патологии коррелируют с надежностью адап-

тивных изменений функций многих систем организма, при этом у женщин продолжительность жизни и адаптивные возможности выше, чем у мужчин [1, 2, 5]. В адаптации организма к постоянно изменяющимся условиям внешней среды большое значение имеют циркадианные и цирканнуальные ритмы функций организма [5]. Показано, что у женщин даже в пожилом возрасте амплитуда циркадианного ритма температуры тела выше и качество сна лучше, чем у мужчин; в то же время, амплитуда циркадианного ритма концентрации в крови кортизола в ответ на стрессорное воздействие (ночная работа) у мужчин выше, чем у женщин [26]. Как известно, не только уменьшение, но и значительное повышение амплитуды ритмов коррелируют со снижением адаптивных возможностей организма и ухудшением клинического течения разных заболеваний [5].

Иммунная система и функция ее центрального органа тимуса находятся под регулирующим влиянием нейроэндокринной системы [6, 18, 28, 30]. Так, главным регулятором биоритмов функций иммунной системы, как и других систем организма, является эпифиз благодаря ритмичному синтезу и секреции основного гормона мелатонина [11, 14, 26, 29]. Нами ранее показано, что уровень тимического гормона в крови и экскреция мелатонина с мочой у женщин выше, чем у мужчин, а их изменения с возрастом менее выражены [3]. У людей пожилого возраста ритмичность функций эпифиза, гипофиза, коры надпочечников и тимуса нарушена [7, 31]. Вместе с тем, у человека уже после 30 лет могут наблюдаться изменения функционального состояния эпифиза, гипофиза и надпочечниковых желез, проявления дисфункции иммунной системы, гиперхолестеринемия, гипергликемия [3, 22]. Однако возможность формирования десинхронизма

функций нейроэндокринной и иммунной систем в возрастных группах старше 30 лет, как и половые особенности изменений ритмичности функций указанных систем в этом возрасте, остаются мало изученными. Особый интерес представляют цирканнуальные ритмы, которые обеспечивают контроль потенциальных возможностей функций организма и процессов дифференциации [3, 4].

Цель — изучение особенности взаимоотношений цирканнуальных ритмов функций эпифиза, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса у мужчин и женщин разного возраста.

Материалы и методы

В исследование включены здоровые мужчины и женщины 20–79 лет, которые были обследованы в лаборатории патофизиологии и иммунологии Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины и в лаборатории клинической иммунологии Института онкологии АМН Украины (в настоящее время Национальный институт рака МЗ Украины) [7, 24, 25]. Их разделили на следующие возрастные группы: 20–29 лет (возрастная группа I; 81 мужчина и 42 женщины), 30–39 лет (возрастная группа II; 45 мужчин и 42 женщины), 40–49 лет (возрастная группа III; 36 мужчин и 40 женщин), 50–59 лет (возрастная группа IV; 26 мужчин и 26 женщин), 60–79 лет (возрастная группа V; 38 мужчин и 32 женщины). При изучении цирканнуальных ритмов показателей крови брали у людей в утренние часы весной, летом, осенью и зимой при естественном режиме освещения.

Эндокринную функцию тимуса оценивали по уровню в крови тимического сывороточного фактора (ТСФ, тимулин) [16]. Результаты выражали в \log_2 титра гормона. Концентрацию эпифизарного мелатонина, кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) гипоталамуса и АКТГ гипофиза в периферической крови исследовали радиоиммунологическим методом, используя стандартные наборы, соответственно, «Melatonin-125» фирмы «DRG» (США) и «Biosource» (Бельгия), «¹²⁵I CRF (Human, Rat)» фирмы «Peninsula Laboratories Inc» (США) и «АСТНК-РР» фирмы «International CIS» (Франция—Италия). Концентрацию кортизола в периферической крови исследовали иммуноферментным методом с помощью набора «ИФА Кортизол» фирмы «Хема» (Россия), а также радиоиммунологическим методом, используя стандартный набор «CORTСТК-125» фирмы «Sea-Ire-Sorin» (Франция—Италия). Вероятность

разницы между показателями определяли по *t*-критерию Стьюдента [9].

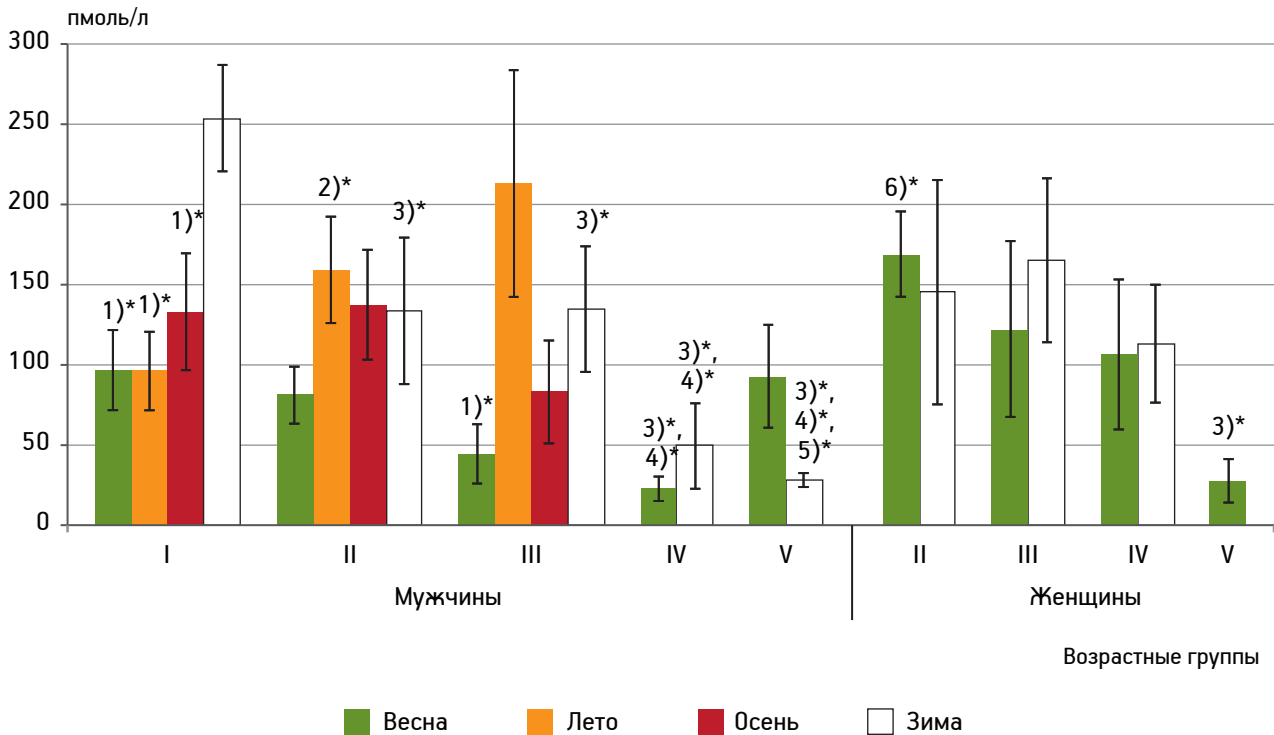
Результаты и обсуждение

Функциональное состояние нейроэндокринной системы у здоровых мужчин и женщин разного возраста

При изучении функции эпифиза установлено, что концентрация мелатонина в крови мужчин 20–29 лет была самой высокой зимой (рисунок). В 30–39 лет пик гормона смещается на лето и остается таким в 40–49 лет. После 60 лет высокую концентрацию мелатонина регистрировали весной. Падение с возрастом содержания гормона в зимний период наблюдали с 30 лет, оно становится наиболее выраженным в пожилом возрасте (в 9,2 раза по сравнению с возрастом 20–29 лет). В возрастных группах 40–59 лет показатели уменьшаются по сравнению с более молодыми людьми также весной. У здоровых женщин в группах 30–59 лет концентрация мелатонина весной выше, чем у мужчин, тогда как в 40–49 лет разница между содержанием гормона весной и зимой менее выражена (1,4 против 1,7 раза). Кроме того, у женщин 50–59 лет весной наблюдали менее интенсивное возрастное уменьшение показателей по сравнению с возрастом 30–39 лет (1,6 и 3,6 раза, соответственно), см. рисунок.

Итак, цирканнуальный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза изменяется у здоровых мужчин уже после 30 лет и характеризуется уменьшением зимнего пика концентрации в крови мелатонина и смещением его сезонной акрофазы на лето. Десинхронизация мелатонинообразующей функции эпифиза усиливается с возрастом на фоне постепенного ее возрастного снижения. У женщин возрастная дисфункция эпифиза менее выражена, чем у мужчин.

Известно, что КРФ гипоталамуса стимулирует секрецию АКТГ гипофизом [22]. Так как эпифиз значительную часть своих воздействий реализует через гипоталамо-гипофизарную систему, а наиболее значительное падение его активности мы наблюдали преимущественно зимой, именно в это время года и были проведены наши исследования содержания КРФ в крови мужчин и женщин разного возраста. Установлено, что зимой на фоне снижения концентрации мелатонина уровень КРФ в крови здоровых людей имеет тенденцию к уменьшению с возрастом, независимо от их пола, соответственно на 24,2 % у мужчин возрастной группы



Концентрация мелатонина в периферической крови здоровых мужчин и женщин разного возраста в зависимости от сезона года, $M \pm t$.

^{1)*} $p < 0,05$ по сравнению с зимой; ^{2)*} $p < 0,05$ по сравнению с весной; ^{3)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой I; ^{4)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой II; ^{5)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой III; ^{6)*} $p < 0,05$ по сравнению с мужчинами

III по сравнению с группой I и на 31,6 % — у женщин тех же возрастных групп (табл. 1).

У мужчин 20–29 лет концентрация в крови АКТГ самая низкая зимой, в то время как в возрастных группах 30–49 лет существенно растет зимой и, особенно, весной (табл. 2). Повышение уровня АКТГ зимой в возрастных группах II и III на фоне некоторого снижения концентрации КРФ может говорить о возрастном повышении реакции гипофиза на действие этого фактора гипоталамуса. Более выраженное повышение содержания АКТГ в группах II и III весной (соответственно, в 4,8–5,4 раза по сравнению с возрастной группой I) приводит к увеличению разницы с его значениями зимой (с 2,9 раза в группе I до 6,5 и 5,7 раза, соответственно, в группах II и III). Уровень АКТГ остается высоким зимой и у мужчин 50–59 лет ($50,8 \pm 1,3$ нг/л относительно возраста 20–29 лет, $p < 0,05$). Концентрация в крови кортизола повышается у мужчин в возрастных группах 20–39 лет в осенне-зимнем периоде. После 40 лет содержание гормона существенно увеличивается весной, при этом его колебания в течение года становятся монотонными. У мужчин старше 60 лет концен-

трация кортизола весной превышает показатели у более молодых людей.

У женщин 20–29 лет концентрация АКТГ зимой самая низкая, как и у мужчин, однако с возрастом усиление АКТГ-функции гипофиза менее интенсивное, формируется позже и наблюдается только зимой (см. табл. 2). В 50–59 лет содержание АКТГ зимой составляет $54,2 \pm 16,0$ нг/л, а в объединенной группе женщин 40–59 лет — $48,0 \pm 9,2$ нг/л, что выше, чем в объединенной группе женщин 20–39 лет ($25,3 \pm 4,1$ нг/л), $p < 0,05$. Сезонное повышение в крови концентрации кортизола осенью, которое мы наблюдали у женщин 20–29 лет, сохраняется до 50 лет. У жен-

Таблица 1

Уровень кортикотропин-рилизинг-фактора в периферической крови здоровых мужчин и женщин разного возраста (нг/л), $M \pm t$

Возрастная группа	Мужчины	Женщины
I (20–29 лет)	$96,0 \pm 20,4$	$93,0 \pm 16,1$
II (30–39 лет)	$83,9 \pm 9,7$	$76,7 \pm 13,2$
III (40–49 лет)	$72,8 \pm 7,6$	$63,6 \pm 14,4$

Концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови здоровых мужчин и женщин разного возраста в зависимости от сезона года, $M \pm m$

Возрастная группа (лет)	Сезон			
	весна	лето	осень	зима
<i>Мужчины (АКТГ, нг/л)</i>				
I (20–29)	64,4±14,0 ^{1)*}	79,0±1,8 ^{1)*}	46,0±7,8 ^{1)*, 3)*}	22,0±6,6
II (30–39)	309,7±98,1 ^{1)*, 4)*}	82,4±27,4 ^{2)*}	47,0±6,7 ^{2)*}	47,8±6,0 ^{4)*}
III (40–49)	349,9±108,2 ^{1)*, 4)*}	41,9±26,5 ^{2)*}	–	61,6±15,8 ^{4)*}
<i>Женщины (АКТГ, нг/л)</i>				
I (20–29)	121,4±31,5 ^{1)*}	–	88,0±3,5 ^{1)*, 6)*}	23,3±4,6
II (30–39)	68,3±23,9 ^{6)*}	63,5±19,6	75,7±23,1	27,2±7,0 ^{6)*}
III (40–49)	42,3±11,6 ^{4)*, 6)*}	53,3±23,1	75,7±34,8	43,9±13,8
<i>Мужчины (кортизол, нмоль/л)</i>				
I (20–29)	303,6±54,0	313,5±29,5 ^{1)*}	589,3±67,9 ^{2)*}	449,5±61,7
II (30–39)	298,3±44,5	460,0±180,6	509,0±144,9	508,2±42,3 ^{2)*}
III (40–49)	438,0±31,5 ^{4)*, 5)*}	415,9±83,3	542,4±103,5	480,4±109,6
V (60–79)	505,9±65,3 ^{4)*, 5)*}	–	–	440,8±109,8
<i>Женщины (кортизол, нмоль/л)</i>				
I (20–29)	407,4±84,2	308,3±85,2	740,0±141,6 ^{3)*}	380,9±87,4
II (30–39)	236,9±23,6	170,6±39,6	628,3±287,5	351,5±122,3
III (40–49)	238,4±30,2 ^{6)*}	192,7±26,1 ^{6)*}	431,7±115,4	320,6±98,7
IV (50–59)	252,2±50,1	239,5±55,8	–	421,5±104,2
V (60–79)	221,7±35,7 ^{4)*, 6)*}	–	286,0±68,4 ^{4)*}	329,8±50,6

^{1)*} $p < 0,05$ по сравнению с зимой; ^{2)*} $p < 0,05$ по сравнению с весной; ^{3)*} $p < 0,05$ по сравнению с летом; ^{4)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой I; ^{5)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой II; ^{6)*} $p < 0,05$ по сравнению с мужчинами

щин после 40 лет концентрация кортизола весной и летом меньше, чем у мужчин того же возраста.

Таким образом, у молодых здоровых людей в течение года складываются определенные фазовые отношения между концентрацией в крови мелатонина, АКТГ и кортизола, которые с возрастом изменяются и проявляют половые особенности. Так, у мужчин изменения цирканнуального ритма концентрации в крови мелатонина и АКТГ наблюдаются уже в 30–39 лет. Эти изменения опережают возрастную активацию глюкокортикоидной функции коры надпочечников и формирование ее сезонного десинхроноза у людей старших возрастных групп. Из литературы известно, что сезонный десинхроноз, который характеризуется несогласованностью разных функций организма, особенно четко проявляется в переходные периоды года [11, 15, 27]. Действительно, мы наблюдали существенное повышение содержания АКТГ и кортизола в крови мужчин после 30 лет именно весной. Однако в 50–59 лет на фоне все еще высокого содержания в крови АКТГ уровень кортизола снижался.

Такая же картина соотношения показателей установлена у людей пожилого возраста после физической нагрузки, что может говорить о снижении их стойкости к стрессовым влияниям в результате недостаточной активности периферического звена гипофизарно-надпочечниковой системы и ослабления глюкокортикоидных влияний на метаболические процессы [23]. По данным наших хронобиологических исследований, подобные нарушения могут наблюдаться в более раннем возрасте и связаны с угнетением функции эпифиза.

Обращает на себя внимание установленный нами факт одновременного повышения в крови мужчин пожилого возраста содержания мелатонина и кортизола в весенний период, причем мелатонина до значений у молодых людей, но со значительными индивидуальными колебаниями, а кортизола даже с превышением показателей. На примере варибельности акрофазы циркадианного ритма концентрации мелатонина (смещения с ночи на утро) показано, что усиление межиндивидуальной разницы содержания этого гормона

коррелирует с усилением проявлений нарушений адаптивных реакций организма [11, 21]. Поэтому установленные нами сезонные особенности колебаний концентрации кортизола в крови людей пожилого возраста, скорее всего, связаны именно с возрастной дисфункцией эпифиза. Итак, десинхроноз глюкокортикоидной функции коры надпочечников может проявляться на фоне не только уменьшения концентрации в крови мелатонина, но и ее повышения в отдельные сезоны года в результате смещения сезонной акрофазы.

При сравнении ритмичности функций нейроэндокринной системы у женщин и мужчин нами установлена менее интенсивная и более медленная активация функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин с возрастом, а сезонные колебания содержания кортизола в крови пожилых женщин, в основном, поддерживались. Такой характер возрастных изменений функций гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин можно объяснить не только более высоким содержанием у них мелатонина, но и особенностями функционирования половой системы. Так, мелатонин проявляет антиоксидантное влияние на мозг, улучшает обмен нейромедиаторов в гипоталамусе и чувствительность мозговых структур к периферическим регуляторным сигналам [1, 11]. У здоровых женщин репродуктивного возраста существует так называемая «фаза стабилизации», в большинстве случаев обусловленная влиянием эстрогенов на метаболические процессы [22]. Именно поэтому у женщин возрастные метаболические нарушения (уровень холестерина, жирных кислот, глюкозы) менее выражены и формируются позже. Кроме того, эстрогены повышают связывающую способность транскортина, способствуя, тем самым, уменьшению концентрации в крови кортизола. Эстрогены могут модулировать ритмичность функций организма, действуя через ядерные рецепторы (*ER α* и *ER β*) в нейронах супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса и проявляя при этом нейропротекторный и нейротропный эффекты [33]. В эксперименте показано, что потеря с возрастом нейронов в СХЯ гипоталамуса происходит чаще у особей мужской стати (у животных) и наблюдается уже во взрослом возрасте по сравнению с ювенильным [32]. В свою очередь, в периферических тканях уровень экспрессии *ER β* изменяется под влиянием циркадных протеинов (в частности, *Bmal 1*), которые таким образом корригируют действие эстрогенов через эти рецепторы [19].

Мы полагаем, что менее выраженные возрастные нарушения ритмичности функций эпифиза и гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин важны для осуществления эффективных адаптивных реакций разных функций организма в ответ на изменения фотопериода. Например, у женщин выявлена более высокая амплитуда циркадианного ритма концентрации в крови мелатонина [20]. Именно половыми отличиями гормонального статуса, активности вегетативной нервной системы, метаболического обеспечения миокарда ряд авторов объясняют более существенные нарушения некоторых показателей состояния сердечно-сосудистой системы у здоровых мужчин среднего возраста по сравнению с женщинами [2].

Таким образом, цирканнуальный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у молодых здоровых людей — важное звено в контроле ритмичности функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тогда как его нарушение с возрастом — десинхроноз функций этой системы, а значит и эффективных адаптивных реакций на колебания фотопериода. У мужчин изменения взаимоотношений ритмичности функций эпифиза и гипофизарно-надпочечниковой системы формируются уже в зрелом возрасте, а их изменения с возрастом интенсивнее, чем у женщин. Половые различия в возрастных изменениях активности эпифиза и гипофизарно-надпочечниковой системы могут внести вклад в особенности ритмичности функционирования тимуса у мужчин и женщин при старении.

*Эндокринная функция тимуса
у здоровых людей разного возраста*

Установлено, что у мужчин 20–29 лет титр ТСФ летом и осенью выше, чем в других сезонах (табл. 3). В 30–39 лет его значения летом уменьшаются, и при этом исчезает сезонная разница с зимой, однако высокие значения титра ТСФ осенью все-таки сохраняются. В возрасте старше 40 лет колебания титра ТСФ становятся монотонными, а после 60 лет пик тимического гормона появляется весной. У молодых женщин титр ТСФ был самым высоким осенью, превышая при этом показатели у мужчин (см. табл. 3). Подобный характер сезонных колебаний титра ТСФ наблюдали у женщин и в пожилом возрасте, хотя его значения уменьшаются в летне-осеннем периоде по сравнению с более молодыми женщинами. Увеличение титра ТСФ в периферической крови молодых людей осенью направлено, скорее всего, на повышение количества

Титр тимического сывороточного фактора в крови здоровых людей разного возраста в зависимости от сезона года (\log_2), $M \pm t$

Возрастная группа (лет)	Сезоны			
	весна	лето	осень	зима
<i>Мужчины</i>				
I (20–29)	3,8±0,6	4,7±0,3 ^{1)*}	5,2±0,3 ^{1)*, 2)*}	3,3±0,3
II (30–39)	2,5±0,5	3,7±0,4 ^{5)*}	4,8±0,6 ^{2)*}	3,8±0,5
III (40–49)	3,5±0,3	5,0±0,8	4,0±0,6	3,4±0,4
IV (50–59)	3,2±1,1	–	–	3,3±1,7
V (60–79)	4,4±0,2 ^{6)*, 7)*}	3,8±0,7	3,8±0,5 ^{5)*}	3,4±0,4 ^{2)*}
<i>Женщины</i>				
I (20–29)	5,8±0,5 ^{4)*}	5,6±0,2 ^{4)*}	7,0±0,8 ^{4)*}	4,2±1,1
II (30–39)	4,7±0,5 ^{4)*}	–	–	4,5±0,5
III (40–49)	4,5±0,6	–	–	2,9±0,6
IV (50–59)	3,6±0,9 ^{5)*}	–	5,0±1,3	4,0±1,0
V (60–79)	4,5±0,5	4,6±0,4 ^{5)*}	5,1±0,5 ^{5)*}	3,6±0,6

^{1)*} $p < 0,05$ по сравнению с зимой; ^{2)*} $p < 0,05$ по сравнению с весной; ^{3)*} $p < 0,05$ по сравнению с летом; ^{4)*} $p < 0,05$ по сравнению с мужчинами; ^{5)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой I; ^{6)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой II; ^{7)*} $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой III

T-лимфоцитов и их пролиферативного потенциала, а также фагоцитарной активности макрофагов [7, 15]. Зимой на фоне падения титра ТСФ активность иммунной системы, наоборот, угнетается. Смещение акрофазы титра ТСФ в крови пожилых людей на весну совпадает с аналогичным сезонным смещением количества $CD3^+$ и $CD4^+$ клеток в периферической крови [7].

Итак, возрастные изменения цирканнуального ритма эндокринной функции тимуса имеют половые особенности. Если у мужчин первые признаки сезонной дисфункции тимуса проявляются уже после 30 лет и усиливаются с возрастом, то у молодых женщин активность тимуса в отдельные сезоны года выше, чем у мужчин, а возрастные нарушения ее ритмичности менее значительные. По нашим данным, у здоровых молодых людей складываются не только определенные внутрисистемные, но и межсистемные фазовые отношения между активностью тимуса и органов нейроэндокринной системы, которые с возрастом изменяются. Так, у молодых людей совпадение осенью высокого уровня в крови тимического гормона с началом сезонного подъема концентрации мелатонина говорит в пользу важной роли эпифиза в регуляции цирканнуального ритма эндокринной функции тимуса. При этом возможно как прямое, так и опосредованное влияние мелатонина на секреторный компонент тимуса [7, 8, 28]. Прямое влияние реализуется через высокоаффинные рецепторы к гормону в эпители-

альных клетках тимуса [11, 30]. Опосредованный путь включает модуляцию функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [7, 31]. Установлено угнетающее влияние высоких концентраций глюкокортикоидов на эндокринную функцию тимуса и пролиферацию тимоцитов [17, 30]. Вместе с тем, обнаруженное нами сосуществование высоких уровней в крови тимического гормона и кортизола осенью, как и их разнонаправленные изменения зимой, свидетельствуют, что для ритмичности эндокринной функции тимуса важна не только концентрация в крови кортизола, но и цикличность экспрессии рецепторов к глюкокортикоидам в эпителиальных клетках тимуса.

Из литературы известно о сезонных колебаниях экспрессии рецепторов к глюкокортикоидам и активности метаболических реакций в лимфоцитах периферической крови молодых здоровых людей, а также о контроле эпифизом цикличности экспрессии рецепторов к глюкокортикоидам в клетках тимуса [15, 30]. Поэтому высокое содержание мелатонина зимой может обеспечивать как активацию коры надпочечников, так и усиление экспрессии рецепторов к глюкокортикоидам в тимусе, что необходимо для сезонного угнетения его функционального состояния.

С возрастом у людей наблюдаются изменения функциональной активности эпифиза, гипофизарно-надпочечниковой системы и тимуса в отдельные сезоны года. Восстановление у пожилых

людей под влиянием приема препарата «Витамелатонин» нарушенных цирканнуальных ритмов уровня в крови тимического гормона, кортизола и иммунных показателей (повышение количества $CD3^+$ -, $CD4^+$ -клеток осенью) подтверждает патогенетическое значение нарушения мелатонинобразующей функции эпифиза для возрастной дисфункции тимуса и периферического звена иммунной системы, а также реализацию этого влияния через изменение функции коры надпочечников [7]. Более высокая мелатонинобразующая функция эпифиза у женщин может более активно сдерживать возрастные изменения ритма функции тимуса путем влияния на функционирование гипофизарно-надпочечниковой системы, а также взаимодействий глюкокортикоидов и секреторного компонента тимуса на уровне его рецепторного аппарата. Так, нами установлено, что у старых животных исчезает сезонная чувствительность стромы тимусов к прямому влиянию глюкокортикоидов, тогда как на фоне активации у таких животных функции эпифиза она восстанавливается [8].

Таким образом, возрастной десинхроноз мелатонинобразующей функции эпифиза можно считать важным патогенетическим звеном дисфункции тимуса при старении. Полученные нами данные о половых особенностях адаптивных изменений функций нейроэндокринной и иммунной систем у людей разных возрастных групп могут быть основанием для разработки более эффективных подходов к индивидуальному прогнозированию склонности человека к некоторым заболеваниям, их профилактики и лечения, а также клеточной терапии с учетом не только возраста, но и пола пациентов.

Выводы

У здоровых людей с возрастом изменяются внутрисистемные отношения не только между цирканнуальными ритмами функций эпифиза, гипофиза, коры надпочечников, но и межсистемные — между органами нейроэндокринной системы и ритмами эндокринной функции тимуса. Возрастной десинхроноз мелатонинобразующей функции эпифиза — важное патогенетическое звено нарушений цирканнуального ритма эндокринной функции тимуса.

Сроки формирования и мера выраженности возрастных нарушений функций нейроэндокринной системы и тимуса имеют половые особенности и более значительны у мужчин.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2 т. СПб.: Наука, 2008. Т. 2.
2. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М. Биологический возраст человека: оценка темпа старения, состояния здоровья и жизнеспособности. Киев: ВТФ Перун, 2009.
3. Гриневич Ю. А., Лабунец И. Ф. Возрастные особенности эндокринной и иммунной систем организма при меланоме // Физиология человека. 1990. Т. 16. № 5. С. 103–110.
4. Заморский И. И., Пишак В. П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 4. С. 37–53.
5. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. М.:Триада-Х, 2000.
6. Корнева Е. А., Шхинек Э. А. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988.
7. Лабунец И. Ф. Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. 2005. Т. 14. № 4. С. 313–322.
8. Лабунец И. Ф. Механізми впливу епіфіза на вікові зміни біоритмів ендокринної функції тимуса // Буковин. мед. вісн. 2006. Т. 10. № 4. С. 96–99.
9. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990.
10. Лизогуб В. Г., Кузько Н. В. Ишемическая болезнь сердца. Киев: Здоров'я, 2007.
11. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова и др. М.: ИД Медпрактика-М, 2004.
12. Резников А. Гендерные аспекты фармакологии // Вісн. фармакол. фармацевт. 2009. № 2. С. 2–12.
13. Справочник по онкологии / Под ред. С. А. Шалимова и др. Киев: Здоров'я, 2008.
14. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль мелатонина // Вестн. РАМН. 2006. № 9–10. С. 121–127.
15. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В., Дергачева Т. И. и др. Хронобиология иммунной системы // Вестн. РАМН. 1999. № 4. С. 40–43.
16. Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. 1973. Vol. 1. № 1. P. 99–104.
17. Baschant U., Tuckermann J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010. Vol. 120. № 2–3. P. 69–75.
18. Bodey B. Thymic reticulo-epithelial cells: key cells of neuroendocrine regulation // Exp. Opin. Biol. Th. 2007. Vol. 7. № 7. P. 939–949.
19. Cai W., Rambaud J., Teboul M. et al. Expression levels of estrogen receptor β and modulated by components of the molecular clock // Mol. Cell. Biol. 2008. Vol. 28. № 2. P. 784–793.
20. Cain S. W., Dennison Ch. F., Zeitzer J. M. et al. Sex differences in phase angle of intrainment and melatonin amplitude in humans // J. Biol. Rhythm. 2010. Vol. 25. № 4. P. 288–296.
21. Gubin D. G., Gubin G. D., Waterhouse J., Weinert D. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing // Chronobiol. Int. 2006. Vol. 23. № 3. P. 639–658.
22. Hormone, age and cancer / Ed. by L. M. Berstein. St. Petersburg: Nauka, 2005.
23. Korkushko O. V., Frolkis V. V., Shatilo V. B. Reaction of pituitary-adrenal and autonomic nervous systems to stress in trained and untrained elderly people // J. Auton. Nerv. Syst. 1995. Vol. 54. № 1. P. 27–32.
24. Labunets I. F. Age-related biorhythmical dysfunction of the pineal gland, thymus and hypophysial-adrenal system in healthy subjects // Aging: immunol. infect. dis. 1996. Vol. 6. № 3–4. P. 167–176.

25. Labunets I. F., Grinevich J. A. Activity of the pineal gland, thymus and hipophysial-adrenal system in oncological patients // *Exp. Oncol.* 2003. Vol. 25. № 2. P. 138–142.
26. Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., Maestroni G. J. M. et al. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? // *FEBS J.* 2006. Vol. 273. № 13. P. 2813–2838.
27. Peiser B. Seasonal affective disorder and exercise treatment: a review // *J. Biol. Rhythm.* 2009. Vol. 40. № 1. P. 85–97.
28. Reggiani P. C., Morel G. R., Console G. M. et al. The thymus-neuroendocrine axis. Physiology, molecular biology, and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1153. P. 98–106.
29. Reiter R. J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases // *Adv. Geront.* 1999. № 3. P. 121–132.
30. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology // *Endocr. rev.* 2000. Vol. 21. № 4. P. 412–443.
31. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 36. № 7. P. 1083–1100.
32. Tsukahara S., Tanaka S., Kouzo I., Ishida K. et al. Age-related change and its sex differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N rats // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. № 3. P. 147–155.
33. Vida B., Hrabovszky E., Kalamatianos T. et al. Oestrogen receptors α and β immunoreactive cells in the suprachiasmatic nucleus of mice: distribution, sex differences and regulation by gonadal hormones // *J. Neuroendocr.* 2008. Vol. 20. № 11. P. 1270–1277.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 97–104

I. F. Labunets

THE SEXUAL PECULIARITIES OF AGING CHANGES IN CIRCANNUAL RHYTHMS OF PINEAL GLAND, HYPOPHYSIS, ADRENAL CORTEX AND THYMUS FUNCTIONS IN HEALTHY SUBJECTS

Institute of Genetic and Regenerative Medicine, NAMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;
e-mail: irina_labunets@ukr.net

The interrelations of circannual rhythms of the functional state of pineal gland, hypophysis, adrenal cortex, thymus in healthy women and men from 20 to 79 years were studied. Fluctuations of melatonin, ACTH, cortisol and thymic serum factor, which were exchanged in aging (the season peaks of hormones and its acrophase) were found in blood of healthy 20–29 years old people. The changes of rhythmicity of indices were in male earlier (pineal gland and hypophysis over 30 years, thymus and adrenal cortex over 40 years) and more impressive than in women. The aging changes of pineal gland function's rhythm in healthy subjects have important role for changes of interrelations of circannual rhythms hypophysis, adrenal cortex and thymus.

Key words: *melatonin, thymic serum factor, ACTH, cortisol, age, men, women*

А. В. Донцов, Л. В. Васильева

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;
e-mail: Ledn89@mail.ru

Обзор посвящён одной из актуальных проблем медицины — метаболическому синдрому (МС) у лиц пожилого возраста. Особое внимание уделяется его большой частоте в популяции. Изложены современные данные о патогенезе основных компонентов МС, потенцирующих развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Указано, что происходящие с возрастом гормональные изменения создают условия для развития висцерального ожирения, инсулинрезистентности, дислипидемии, субклинического воспаления — то есть тех патологических изменений, которые составляют основу МС. Рассмотрены меры по профилактике сердечно-сосудистых осложнений, связанные с изменением образа жизни пожилых людей, страдающих МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, пожилой возраст, гендерные особенности

Метаболический синдром (МС) в наше время представляет собой одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения ввиду чрезвычайно большой распространённости и частоты связанных с ним осложнений, в связи с чем эксперты ВОЗ говорят даже о наступлении пандемии МС. Существует несколько определений МС с разными критериями диагностики. В нашей стране, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009), МС объединяет такие состояния, как абдоминальное ожирение, инсулинрезистентность и гиперинсулинемия, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии. Медико-социальное значение МС определяется его вкладом в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) [7, 23, 26]. В то же время, остаются недостаточно изученными возрастные и гендерные аспекты МС.

Распространённость МС у лиц пожилого возраста. В крупномасштабном популяционном исследовании The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) было установлено, что распространённость МС у жите-

лей США составляет 21,8 %, а стандартизованная по возрасту — 23,7 % [27]. При этом частота МС с возрастом увеличивалась — от 6,7 % у лиц 20–29 лет до 43,5 % у лиц 60–69 лет. У американцев старше 70 лет МС выявлен в 42 % случаев [17].

В когортном финском исследовании [43] целью было изучение распространённости МС среди пожилых (старше 70 лет) с использованием разных диагностических критериев. Согласно критериям the National Cholesterol Education Panel (NCEP), МС выявлен у 20,9 % жителей, а по критериям the International Diabetes Federation (IDF) — уже у 47,8 % обследованных. Наиболее распространённым компонентом МС была артериальная гипертензия (АГ) — у 91,8 % мужчин и 89 % женщин. По результатам исследования был сделан вывод, что частота выявления МС зависит не только от истинной его распространённости, но и в значительной степени от выбранных диагностических критериев.

В нашей стране — по критериям NCEP АГР III — МС определялся у 20,6 % человек из случайной выборки городской популяции взрослых, а по критериям IDF — у 28,5 % [15]. В отечественной популяции также было отмечено увеличение с возрастом числа лиц с МС.

Повышение его частоты с возрастом заставляет обратить внимание на связь процессов старения с развитием метаболических нарушений — таких как ожирение, инсулинрезистентность, изменение секреции половых гормонов, дислипидемия, субклиническое воспаление, оксидативный стресс [16, 28].

Ожирение и МС. Установлено, что с возрастом повышается частота развития абдоминального ожирения, признаваемого многими авторами в качестве основы формирования МС [42, 44, 51, 53]. Адипоциты служат важным источником ряда сигнальных молекул паракринного и эндокринного

действия, участвующих в патогенезе МС — таких как лептин, *TNF- α* , *IL-1*, *-6*, *-8*, адипонектин и др. [14]. Роль лептина в развитии ожирения и МС является предметом интенсивного изучения [3–5, 47].

Лептин является гормоном с молекулярной массой 16 кД, секретируемым адипоцитами пропорционально массе жировой ткани. Циркулирующий лептин участвует в регуляции энергетического гомеостаза и обмена веществ. Лептин является индикатором дефицита энергии в организме и может участвовать в регуляции приема пищи. При голодании его уровень значительно снижается, а при переедании — повышается [47]. Было установлено [41, 43], что уровень лептина у женщин выше, чем у мужчин. Это может быть связано с иным распределением жира в организме, стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона или подавляющим действием андрогенов. Имеются убедительные данные о развитии при ожирении гиперлептинемии, которая, в итоге, приводит к лептинрезистентности [3, 5, 29, 47].

Однако относительно связи лептина с возрастом сведений имеется мало. В исследовании Van Den Saffele и соавт. (1999) было установлено, что у мужчин сывороточный уровень лептина с возрастом (примерно после 45 лет) повышается [49]. С концентрацией лептина прямо коррелировали индекс массы тела, содержание жировой ткани в организме и уровень инсулина. Что касается андрогенов, то было установлено наличие обратной корреляции между концентрацией в крови свободного тестостерона и лептина. Авторы сделали заключение, что старение у мужчин сопровождается повышением содержания лептина в сыворотке крови, что было тесно связано с увеличением жировой ткани в организме. Предполагается, что тестостерон является регулятором синтеза лептина, а именно — ингибирует этот процесс. Наиболее высокую концентрацию лептина обнаруживают у мужчин с ожирением и гипотестостеронемией, а при заместительной гормональной терапии уровень лептина нормализуется [3].

Инсулинрезистентность и МС. Ожирение (в частности, абдоминальное), дислипидемия и артериальная гипертензия, в большинстве случаев, сопряжены с инсулинрезистентностью [4, 9, 13, 33]. При сочетании этих нарушений вероятность наличия последней является высокой [8]. Инсулинрезистентность можно описать как неспособность инсулина стимулировать нормальное поглощение глюкозы тканями-мишенями данного

гормона [19]. Было показано [22], что увеличение количества жировой ткани способствует повышению уровней свободных жирных кислот и ряда адипокинов, что потенциально может вести к развитию инсулинрезистентности и СД 2-го типа. В популяции пожилых японцев исследователи выявили практически линейную зависимость между окружностью талии и индексом инсулинрезистентности НОМА [42].

В фундаментальном исследовании К. Petersen и соавт. (2003), опубликованном в журнале *Science*, было показано, что у пожилых состояние инсулинрезистентности регистрировали значительно чаще, чем у молодых, это было связано со сниженной инсулинстимулированной метаболизацией глюкозы мышечной тканью [38]. Эти изменения ассоциировались с повышенной аккумуляцией жира и со снижением оксидативной и фосфоорилазной активности митохондрий. Авторы считают, что за развитие резистентности к инсулину у пожилых ответственно возрастное снижение митохондриальной функции.

Состояние инсулинрезистентности при МС усугубляется повышенной секрецией кортизола, недостаточной секрецией гормона роста, гипоандрогемией у мужчин и гиперандрогемией у женщин [13]. У мужчин пожилого возраста с МС сохраненная чувствительность тканей к инсулину была связана с более высоким уровнем тестостерона [37].

Инсулинрезистентность в совокупности с другими гормональными нарушениями приводит к развитию дислипидемии (повышению уровней триглицеридов, холестерина, снижению ХС ЛПВП), а также к нарушению толерантности к глюкозе и гипергликемии. Кроме того, при этом возрастает коагуляционная активность крови за счёт повышения уровня ингибитора активатора плазминогена I [32]. Вместе взятые, указанные патологические изменения создают основу для развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа.

Воспаление и МС. МС и латентное системное воспаление являются весьма распространенными в популяции людей старшего возраста. В исследовании InChianti study среди пожилых жителей Италии (65 лет и старше) частота МС составила 31% [55]. При этом в качестве маркера субклинического воспаления использовали такой показатель, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч С-РБ), уровень которого оказался повышенным у 54,5% лиц с МС и у 41,3% — без МС. Сочетание МС и высоких значений вч С-РБ

отмечено у лиц с более высокими значениями окружности талии, индекса массы тела и индекса инсулинрезистентности НОМА. Было также установлено, что окружность талии является независимым маркером хронического воспаления. В исследовании Cardiovascular Health Study в течение трех лет наблюдали 5 888 пожилых участников (старше 65 лет), имевших исходно разные уровни С-РБ. Было установлено, что его повышенный уровень увеличивал риск развития СД 2-го типа в 2 раза [21].

По мнению Р. Dandona и соавт. (2005), чрезмерное потребление жиров и гиподинамия приводят к абдоминальному ожирению, которое, посредством гиперпродукции ряда цитокинов, индуцирует субклиническое воспаление [25]. А хроническое воспаление, в свою очередь, способствует развитию инсулинрезистентности, ведущей к манифестации МС.

Поскольку воспаление провоцируется избыточным приёмом жирной пищи и гиподинамией [25], то такие простые меры, как ограничение приёма насыщенных жирных кислот и регулярные физические упражнения могут быть рациональными способами торможения субклинического воспаления при МС [24, 48].

Перекисное окисление липидов и МС. Ожирение и хроническое воспаление при МС ассоциируются с повышением продукции наиболее атерогенных окисленных форм ЛПНП (ок-ЛПНП) [2]. В исследовании HAVCS (the Health, Aging and Body Composition Study) у пожилых было установлено наличие прямой корреляционной связи между содержанием висцерального жира в организме и концентрацией ок-ЛПНП [30]. При этом наличие МС ассоциировалось с двукратным повышением уровня ок-ЛПНП. Более того, у лиц с повышенным уровнем ок-ЛПНП при включении в исследование отмечали увеличение риска развития инфаркта миокарда в 2,25 раза, что свидетельствует о большом клиническом значении окислительного стресса в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц пожилого возраста с МС.

Андрогенодефицит и МС у мужчин. Известно, что старение у мужчин сопровождается снижением уровня свободного тестостерона [20, 50, 51]. При этом половые гормоны, наряду с гормоном роста, являются важнейшей детерминантой структуры тела. У мужчин 25–75 лет содержание жировой ткани удваивается, а масса мышечной ткани снижается на 20–40 %, что достаточно тес-

но коррелирует со снижением выработки андрогенов. Установлено, что индекс массы тела и возраст являются независимыми предикторами уровня свободного тестостерона [37, 51]. У мужчин 70–80 лет уровень тестостерона обратно коррелировал с долевым содержанием жировой ткани в организме, количеством абдоминального жира и уровнем инсулина в плазме. Поскольку выработка гормона роста также снижается с возрастом, а андрогены усиливают его секрецию, то несложно представить себе важную роль половых гормонов в развитии возрастных изменений структуры тела. Более того, развитие МС по мере старения само по себе ассоциируется с низкими уровнями свободного тестостерона и гормона роста, которые после снижения избыточной массы тела имеют тенденцию к повышению [50].

В работе М. Rabijewski и соавт. (2007) было установлено, что у мужчин 60–70 лет с низким уровнем тестостерона в 67 % случаев определяется наличие МС [40]. В другом исследовании [46] также была обнаружена ассоциация низкого уровня тестостерона с наличием МС у мужчин, средний возраст которых составил 78 лет. Авторы сделали вывод о том, что дефицит тестостерона является независимым фактором риска МС у пожилых мужчин. В обзорной статье А. Yassin и соавт. (2008) приводится большое количество исследований, продемонстрировавших связь низкого уровня тестостерона с развитием МС и его компонентов не только у мужчин с ожирением, но и с нормальной массой тела [53]. Авторы подчёркивают, что механизмы, посредством которых андрогенодефицит способствует развитию МС, должны быть предметом дальнейшего изучения.

Менопауза и МС. У женщин эндокринно-метаболические нарушения приводят к разным видам патологии в зависимости от возраста. Так, среди главных последствий МС в репродуктивном возрасте рассматривается ановуляторное бесплодие, а в постменопаузе — развитие сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа [10, 35, 45].

Дефицит эстрогенов, развивающийся в менопаузе, ассоциируется с дислипидемией, инсулинрезистентностью, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, повышенным тромбогенным потенциалом крови и провоспалительным статусом [1].

При эндокринных изменениях в организме женщин, в том числе возрастных, когда баланс половых стероидов смещается в сторону андрогенов, создаются условия для перераспределения жира по

андроидному типу, как это было убедительно продемонстрировано в исследовании PolSenior study [36]. Абдоминальный жир более чувствителен к катехоламинам, менее чувствителен к инсулину по сравнению с глютеофеморальным жиром, из него легче высвобождаются триглицериды [6, 39]. У женщин в постменопаузе снижается уровень белка, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона, то есть к гиперандрогемии, что также способствует формированию абдоминального ожирения и МС [12]. Висцеральное ожирение у женщин, так же как и у мужчин, ассоциировано с повышением резистентности к инсулину [11]. Известно, что инсулин активно влияет на обмен липидов путем подавления липолиза в жировой ткани и активации фермента липопротеин-липазы. При развитии инсулинрезистентности на фоне висцерального ожирения в постменопаузном периоде эффекты инсулина нарушаются, что сопровождается повышением высвобождения жирных кислот, синтеза триглицеридов и уменьшением продукции антиатерогенных фракций липидов [11].

В патогенезе гормонально-метаболических нарушений у лиц женского пола с избыточной массой тела и ожирением может участвовать гиперлептинемия. У женщин в постменопаузе с наличием МС уровень лептина был достоверно выше, чем у женщин с его отсутствием [34, 52, 53]. Исследования продемонстрировали связь с уровнем лептина не самой менопаузы как эстрогендефицитного состояния, а таких параметров, как окружность талии и содержание жировой ткани в организме [29, 44].

Если более 100 лет назад W. Osler в своих «Lectures on angina pectoris and allied states» (1986) отмечал, что заболевания сердца являются практически всегда болезнями мужчин, то современный образ жизни (переедание, гиподинамия, курение) при наличии генетических предпосылок создает условия для таких гормональных и метаболических нарушений у женщин в постменопаузе, которые приводят к возрастанию риска развития ИБС в 2,7 раза [20].

МС и сердечно-сосудистые заболевания. Недавно закончившееся итальянское исследование [54], охватившее лиц старше 65 лет, показало увеличение риска общей смертности при МС в 1,4 раза, а сердечно-сосудистой — в 1,6 раза. В этом исследовании независимыми предикторами смертности были повышенный уровень глюкозы (независимо от пола) и низкий уровень холестерина ЛПВП у женщин.

J. Wang и соавт. (2007) на основании 13-летнего наблюдения за когортой из 1 025 человек 65–74 лет сделали вывод, что МС статистически значимо повышал риск сердечно-сосудистой смертности [52]. Что касается гендерных различий, то в метаанализе A. S. Gami и соавт. (2007) сообщается о более строгой связи кардиоваскулярных событий и смерти при МС у женщин (относительный риск 1,78) [28].

Таким образом, происходящие с возрастом гормональные изменения создают условия для развития висцерального ожирения, инсулинрезистентности, дислипидемии, то есть тех патологических изменений, которые составляют основу МС. При этом гендерные различия МС во многом определяются у мужчин приобретенным андрогенодефицитом, а у женщин — дефицитом эстрогенов и гиперандрогемией в постменопаузном периоде.

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений может быть достигнуто с помощью коррекции таких компонентов МС, как ожирение, инсулинрезистентность, дислипидемия, хроническое воспаление и др. Принято считать, что одной из главных внешних причин МС является переедание. Однако совсем недавно были получены интересные данные о роли физической активности и энергетической ценности пищи в развитии МС [31]. У пожилых жителей Японии (средний возраст 68,7 года) с СД 2-го типа оценивали корреляцию между повседневной физической нагрузкой, измеренной с помощью шкалы общей активности TAS, и наличием либо отсутствием МС. Была установлена позитивная корреляция между суммарным баллом шкалы TAS и уровнем холестерина ЛПВП, но не с другими липидными параметрами. С физической активностью негативно коррелировали уровни глюкозы, инсулина, показатели окружности талии и индекса массы тела. Интересно, что количество потребляемых калорий возрастало с увеличением физической нагрузки. При этом показатели физической активности были достоверно ниже у лиц с МС, чем без него, в то время как по энергетической ценности рациона данные группы не различались. По мнению авторов, МС у пожилых ассоциируется не столько с увеличением потребления калорий с пищей, сколько со снижением физической активности. В связи с этим, увеличение повседневных физических нагрузок может способствовать профилактике МС и, соответственно, сердечно-сосудистых заболеваний.

При этом, безусловно, сохраняют свою актуальность такие хорошо зарекомендовавшие себя

терапевтические подходы к кардиоваскулярной профилактике при МС у пожилых, как применение статинов и фибратов при дислипидемии, антигипертензивная терапия, низкие дозы аспирина, тиазолидиндионы для повышения чувствительности к инсулину [18].

Литература

1. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Корнеева Е. В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Сургут: Академия естествознания, 2010.
2. Голиков А. П., Бойцов С. А., Михин В. П., Полумисков В. Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Леч. врач. 2003. № 4. С. 70–74.
3. Гончаров Н. П., Корякин М. В., Кацян Г. В. и др. Содержание лептина у мужчин с андрогенной недостаточностью // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 46. № 4. С. 6–9.
4. Данилова Л. И. Инсулинрезистентность, лептинорезистентность и артериальная гипертензия — терапевтические цели при метаболическом синдроме // Мед. новости. 2007. № 3. С. 23–26.
5. Донцов А. В. Лептин и ишемическая болезнь сердца // Вестн. новых мед. технологий. 2010. Т. XVII. № 2. С. 115–117.
6. Кузнецова И. В. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен // Consilium medicum: Эндокринология. 2005. Т. 7. № 9. С. 797–800.
7. Мамедов М. Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 4. С. 18–23.
8. Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Необходимо ли определение инсулинрезистентности для диагностики метаболического синдрома в клинической практике? // Кардиология. 2005. № 4. С. 92–97.
9. Медведев И. Н., Орлов С. Ф. Состояние жирового обмена у больных с синдромом инсулинрезистентности // Кардиолог. 2006. № 1. С. 36–39.
10. Прилепская В. Н., Цаллагова Е. В. Проблема ожирения и здоровье женщины // Consilium medicum. 2008. № 6. С. 64–68.
11. Сеидова Г. Б. Менопаузальный метаболический синдром как основа ИБС у женщин // Эфферентная тер. 2007. Т. 13. № 1. С. 49–53.
12. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // Consilium medicum: Эндокринология / гинекология. 2003. Т. 5. № 9. С. 543–546.
13. Старкова Н. Т., Дворяшина И. В. Метаболический синдром инсулинрезистентности: основная концепция и следствия (обзор) // Тер. арх. 2004. Т. 76. № 10. С. 54–58.
14. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2: Патогенез // Вестн. СПбГУ. 2007. Сер. 11. Вып. 4. С. 3–12.
15. Токарева З. Н., Мамедов М. Н., Деев А. Д. и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции // Кардиовас. тер. и проф. 2010. Т. 9. № 1. С. 10–14.
16. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
17. Alexander C., Landsman P., Teutsch S., Haffner S. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older // Diabetes. 2003. Vol. 52. № 5. P. 1210–1214.
18. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region: Current status // Indian J. Endocr. Metab. 2012. Vol. 16. № 1. P. 72–80.
19. Balkau B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // Diabetes Obes. Metab. 1999. Vol. 1. Suppl. 1. P. 23–S31.
20. Barrett-Connor E., Von Mühlen D., Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study // J. clin. Endocr. Metab. 1999. Vol. 84. № 2. P. 573–577.
21. Barzilay J., Abraham L., Heckbert S. et al. The Relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: The Cardiovascular Health Study // Diabetes. 2001. Vol. 50. № 10. P. 2384–2389.
22. Boden G., Shulman G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction // Europ. J. clin. Invest. 2002. Suppl. 3. P. 14–23.
23. Chimonas T., Athyros V. G., Ganotakis E. et al. Cardiovascular risk factors and estimated 10-year risk of fatal cardiovascular events using various equations in Greeks with metabolic syndrome // Angiology. 2010. № 61. P. 49–57.
24. Church T. S., Barlow C. E., Earnest C. P. et al. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. Vol. 22. P. 1869–1876.
25. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. Metabolic syndrome // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 1448–1454.
26. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9710. P. 181–183.
27. Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H. Prevalence of metabolic syndrome among US adults // J. A.M.A. 2002. Vol. 287. P. 356–359.
28. Gami A. S., Witt B. J., Howard D. E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. № 4. P. 403–414.
29. Hadji P., Hars O., Bock K. et al. The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations // Europ. J. Endocr. 2000. Vol. 143. № 1. P. 55–60.
30. Holvoet P., Kritchevsky S., Tracy R. et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the Health, Aging, and Body Composition Cohort // Diabetes. 2004. Vol. 53. № 4. P. 1068–1073.
31. Iijima K., Iimuro S., Ohashi Y. et al. Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial // Geriat. Geront. Int. 2012. Vol. 12. Suppl. 1. P. 68–76.
32. Juhan-Vague I., Alessi M. C., Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor I level. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis // Diabetologia. 1991. Vol. 34. № 7. P. 457–462.
33. Klaus J. R., Hurwitz B. E., Labre M. M. Central obesity and insulin resistance in the cardio-metabolic syndrome: pathways to preclinical cardiovascular structure and function // J. Cardiometab. Syndrome. 2009. Vol. 4. № 2. P. 63–71.
34. Lee S. W., Jo H. H., Kim M. R. et al. Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women // J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32. № 1. P. 73–77.
35. Liija M., Rolandsson O., Norberg M., Söderberg S. The impact of leptin and adiponectin on incident type 2 diabetes is modified by sex and insulin resistance // Metab. Syndrome. Relat. Disord. 2012. Vol. 10. № 2. P. 143–151.
36. Milewicz A. Menopausal obesity and metabolic syndrome — PolSenior study // Minerva Endocr. 2012. Vol. 37. № 1. P. 93–101.
37. Müller M., Grobbee D. E., den Tonkelaar I. et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. № 5. P. 2618–2623.

38. Petersen K., Befroy D., Dufour S. et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance // *Science*. 2003. Vol. 300. № 5622. P. 1140–1142.
39. Phillips G. B., Tuck C. H., Jing T. Y. et al. Association of hyperandrogenemia and hyperestrogenemia with type 2 diabetes in Hispanic postmenopausal women // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. P. 74–79.
40. Rabijewski M., Papierska L., Kozakowski J., Zgliczyński W. The relationship between androgens concentrations (testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate) and metabolic syndrome in nonobese elderly men // *Endokrynol. Pol.* 2007. Vol. 58. № 6. P. 496–504.
41. Saad M. F., Damani S., Gingerich R. L. et al. Rude Sexual dimorphism in plasma leptin concentration // *J. clin. Endocr. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 579–584.
42. Sakurai T., Iimuro S., Araki A. et al. Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus // *Gerontology*. 2010. Vol. 56. № 2. P. 141–149.
43. Saukkonen T., Jokelainen J., Timonen M. et al. Prevalence of metabolic syndrome components among the elderly using three different definitions: a cohort study in Finland // *Scand. J. Prim. Hlth Care*. 2012. Vol. 30. № 1. P. 29–34.
44. Sherk V. D., Malone S. P., Bemben M. G. et al. Leptin, fat mass, and bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women // *J. clin. Densitom.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 321–325.
45. Stefanska A., Sypniewska G., Ponikowska I., Cwiklinska-Jurkowska M. Association of follicle stimulating hormone and sex hormone binding globulin with the metabolic syndrome in post-menopausal women // *Clin. Biochem.* 2012. Vol. 45. № 9. P. 703–706.
46. Tang S. C., Arumugam T. V., Cutler R. G. et al. Neuroprotective actions of a histidine analogue in models of ischemic stroke // *J. Neurochem.* 2007. Vol. 101. P. 729–736.
47. Tritos N. Leptin: Its role in obesity and beyond // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40. P. 1371–1379.
48. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1343–1350.
49. Van Den Saffele J. K., Goemaere S., De Bacquer D., Kaufman J. M. Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? // *Clin. Endocr. (Oxf)*. 1999. Vol. 51. № 1. P. 81–88.
50. Vermeulen A. Aging, hormones, body composition, metabolic effects // *Wld J. Urol.* 2002. Vol. 20. № 1. P. 23–27.
51. Vermeulen A., Goemaere S., Kaufman J. M. Testosterone, body composition and aging // *J. Endocr. Invest.* 1999. Vol. 22. Suppl. 5. P. 110–116.
52. Wang J., Ruotsalainen S., Moilanen L. et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns // *Europ. Heart J.* 2007. Vol. 28. № 7. P. 857–864.
53. Yassin A., Saad F., Gooren L. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // *Andrologia*. 2008. Vol. 40. № 4. P. 259–264.
54. Zambon S., Zanoni S., Romanato G. et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: The Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 153–159.
55. Zuliani G., Volpato S., Galvani M. et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 203. № 2. P. 626–632.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 105–110

A. V. Dontsov, L. V. Vasilyeva

GENDER-SPECIFIC CHARACTERISTICS OF METABOLIC SYNDROME IN THE ELDERLY

Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy, 10 ul. Stuchcheskaya, Voronezh 394036;
e-mail: Ledn89@mail.ru

The review deals with one of the actual problems in medicine, metabolic syndrome (MS) in the elderly. Special attention is paid to the greater frequency of MS in the population. Modern data on the pathogenesis of the major components of MS, provoking the development of cardiovascular disease and diabetes type 2 are set out. The authors indicate that occurring with age hormonal changes create the conditions for the development of visceral obesity, insulin resistance, dyslipidaemia, subclinical inflammation, i.e. those pathological changes, which form the basis of MS. Measures for prevention of cardiovascular complications associated with changing lifestyles of older people with MS are reflected.

Key words: metabolic syndrome, the elderly, gender features

А. М. Вайсерман¹, Н. М. Кошель¹, О. Г. Забуга¹, А. К. Коляда¹, Н. В. Рощина²,
Е. Г. Пасюкова²

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА БУТИРАТА НАТРИЯ У *DROSOPHILA MELANOGASTER*: ОТСРОЧЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ*

¹ Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, ул. Вышгородская, 67, Киев-04114, Украина;
e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua; ² Институт молекулярной генетики РАН, 123182 Москва, пл. Акад. И. В. Курчатова, 2

Ранее мы показали [1], что добавление в питательную среду ингибитора деацетилаз гистонов бутирата натрия (БН) на протяжении всей жизни или только на стадии имаго может приводить к увеличению продолжительности жизни (ПЖ) *Drosophila melanogaster*. Возможное влияние БН на эпигенетический контроль функции генов и, следовательно, вероятность его отсроченного влияния на ПЖ позволили предположить, что добавление БН в питательную среду только в период развития также может привести к увеличению ПЖ взрослых особей. В представленной работе осуществлена экспериментальная проверка этого предположения. Добавление БН в концентрации 20 ммоль/л в питательный субстрат на предимагинальной стадии привело к достоверному увеличению средней ПЖ взрослых самцов. Максимальная ПЖ была достоверно увеличена у самцов, получавших БН в концентрациях 10, 20 и 40 ммоль/л. У самок отличий от контрольной группы по средней ПЖ ни в одной из групп выявлено не было. Максимальная ПЖ достоверно превышала соответствующий показатель контрольной группы у самок, которые получали БН в концентрации 10 ммоль/л. Репродуктивная способность самок во всех вариантах опыта оставалась одинаковой. Для проверки предположения, что выявленные отдаленные эффекты воздействия БН на ПЖ связаны с индукцией долговременно сохраняющихся эпигенетических изменений, у насекомых измерен уровень экспрессии ассоциированных с долгожительством генов (*hsp70*, *sir2* и *InR*). У мух, развивавшихся на корме с добавлением БН в концентрации 20 ммоль/л и голодавших во взрослом состоянии, было отмечено достоверное увеличение транскрипции гена *sir2*, который, как известно, играет важную роль в увеличении ПЖ при ограничении пищевого рациона.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*, экспрессия генов, ингибиторы деацетилаз гистонов, бутират натрия, продолжительность жизни

В исследованиях последних лет показано, что темп старения в значительной степени может за-

висеть от модуляции эпигенетических процессов (изменений экспрессии генов, не связанных с изменениями структуры ДНК) во время развития организма [8, 13]. Предполагается, что индуцированные разными воздействиями в ранней жизни эпигенетические изменения могут стойко воспроизводиться на протяжении длительного периода, влияя на физиологические параметры и жизнеспособность взрослого организма. Наиболее изученными механизмами эпигенетической регуляции генетической активности в ходе онтогенеза являются метилирование цитозиновых оснований ДНК и ацетилирование гистонов, входящих в состав хроматина. Ацетилирование гистонов влияет на конформацию хроматина, увеличивая его доступность для транскрипционных факторов, и, вследствие этого, приводит к активации транскрипции [7]. Важную роль в этом процессе играют деацетилазы гистонов (ДГ), которые воздействуют на экспрессию генов путем модификации (деацетилирования) гистонов. Показано, что ДГ играют важную роль в определении длительности отдельных этапов онтогенеза, а также в процессах старения разных модельных организмов, в том числе *Caenorhabditis elegans* [3] и *Drosophila melanogaster* [4, 15].

В последние годы проводится активное изучение терапевтического потенциала ингибиторов ДГ (ИДГ) для лечения разных хронических патологий, в том числе сахарного диабета 2-го типа, иммунных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний [2, 5, 10, 11]. Осуществлен ряд исследований, продемонстрировавших, что ИДГ могут являться эффективным средством prolongation жизни модельных организмов [6, 12, 14]. В нашем недавнем исследовании [1] добавление

* Работа выполнена при поддержке совместного гранта Российского фонда фундаментальных исследований и Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (проект № 11-04-90478-Укр_ф_а «Изучение влияния ингибиторов деацетилаз гистонов на экспрессию ассоциированных с долгожительством генов у *Drosophila melanogaster*»).

ИДГ бутирата натрия (БН) в концентрациях 10 и 20 ммоль/л в питательную среду на протяжении всей жизни дрозофилы (предимагинальная и имагинальная стадии) позволило статистически значимо увеличить среднюю продолжительность жизни (СПЖ) как самцов, так и самок в сравнении с контрольной группой. Добавление БН в питательную среду только на стадии имаго в концентрациях 20 и 40 ммоль/л также привело к статистически значимому увеличению СПЖ, но только у самцов. В совокупности, эти данные свидетельствуют о том, что ИДГ могут являться принципиально новым классом геропротекторов, что требует их дальнейшего изучения в этом аспекте.

В представленном исследовании продолжено изучение геропротекторного потенциала БН. В отличие от нашей предыдущей работы, где БН добавляли в корм либо на имагинальной, либо и на личиночной, и на имагинальной стадиях жизни мух, в данном исследовании мы добавляли БН в пищевой субстрат только на этапе развития мух и определяли параметры жизнеспособности и ПЖ у взрослых насекомых. Таким образом, были определены отсроченные эффекты действия БН. Кроме того, поскольку подобные отсроченные эффекты обычно связывают с индукцией долговременных эпигенетических изменений, было определено влияние БН на уровень экспрессии некоторых ассоциированных с ПЖ генов мух.

Материалы и методы

Исследование проведено на аутбредной лабораторной линии *Drosophila melanogaster Oregon-R*. Разведение и содержание контрольной популяции мух осуществляли в стандартных условиях: на полноценном корме, который содержал в 100 мл воды 4,0 г сахара, 4,0 г манной крупы, 1,0 г агар-агара и 1,0 мл 10 % спиртового раствора нипагина (для подавления роста плесени), при температуре $(25 \pm 0,5)$ °С, режиме постоянной влажности и освещения (12 ч света — 12 ч темноты). В экспериментальных группах в пищевую среду на стадии развития насекомых добавляли 10, 20, 40 и 80 ммоль/л ИДГ бутирата натрия (БН, *Butyric acid sodium salt 99 %*, $\text{NaC}_4\text{H}_7\text{O}_2$, производитель Acros Organics, Belgium, <http://www.acros.com>). Поскольку на стадии яйца и куколки мухи не потребляют пищевого субстрата, поступление БН в организм насекомых происходило только на стадии личинки, приблизительно в течение 4 сут.

Для получения синхронных яйцекладок нужного для осуществления эксперимента размера,

10–12-суточных самок родительского поколения помещали в 200-миллилитровые стеклянные банки (по 5 повторов (банок) для каждой экспериментальной группы), каждая из которых содержала по 20 мл корма. В каждую банку для откладки яиц помещали по 50–60 самок, яйцекладка продолжалась на протяжении 3 ч. Для предотвращения эффекта личиночного перенаселения, который мог повлиять на жизнеспособность личинок и, впоследствии, на длительность жизни взрослых мух в эксперименте, на всем протяжении процесса яйцекладки периодически осуществляли контроль количества яиц, отложенных в каждой из банок. Яйцenesущих самок родительского поколения удаляли после откладки ими 100–200 яиц в каждой банке. В каждой из банок, в которых проходило развитие мух, определяли выживаемость на предимагинальных стадиях (долю мух, прошедших полный цикл развития от яйца до имаго).

Для исследования ПЖ, мух после вылета из куколок рассаживали в стеклянные пробирки высотой 140 мм и диаметром 13 мм, содержащие по 3 мл корма, при плотности популяции 25–27 особей в пробирке (самцы и самки отдельно). Пересадку на свежий корм осуществляли 2 раза в неделю, одновременно проводя подсчет погибших насекомых. Каждый из вариантов эксперимента включал по шесть повторов, таким образом, СПЖ была определена в совокупности у 156–162 самцов и 150 самок в каждой из экспериментальных групп. Максимальную ПЖ (МПЖ) рассчитывали как СПЖ 10 % последних оставшихся в живых мух (таким образом, показатель был определен на основе СПЖ 16 самцов и 15 самок в каждой из групп).

У оплодотворенных самок в возрасте 8 и 15 сут определяли репродуктивную активность. Для этого в 20 пробирок с кормом в каждой из групп рассаживали на 24 ч по одной самке и одному самцу. В каждой из пробирок оценивали реальную плодовитость (количество куколок, образовавшихся из суточной яйцекладки одной самки).

Уровень экспрессии генов *InR* (*insulin-like receptor*), *hsp70* (*heat-shock protein 70*) и *Sir2* (*silent information regulator 2*) был определен у 5–6-суточных особей, содержащихся в личиночном возрасте в нормальных условиях на пищевой смеси с добавлением 10, 20, 40 и 80 ммоль/л БН. Кроме того, у особей экспериментальной группы, в которой удалось достичь наиболее выраженного эффекта ПЖ (20 ммоль/л БН), а также у особей контрольной группы был определен уровень экспрессии этих генов в условиях стресса: при по-

вышенной температуре (ген *hsp70*) и при полном голодании (гены *Sir2* и *InR*). Для создания температурного стресса 5–6-суточных имаго рассаживали по пробиркам (7 пробирок по 20 самцов и 7 пробирок по 20 самок в каждом варианте опыта), которые на 60 мин помещали в термостат с температурой 37 °С. Для создания условий полного голода 4–5-суточных насекомых рассаживали по пробиркам без корма (7 пробирок по 20 самцов и 7 пробирок по 20 самок в каждом варианте опыта) и содержали в нормальных условиях в течение 20 ч. Непосредственно после окончания обоих тестов выделяли РНК из мух.

Уровень экспрессии генов *InR*, *hsp70* и *sir2* определяли методом полуколичественной ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР). РНК выделяли из гомогената, полученного из 10 живых мух обоих полов в каждой группе с помощью набора «РИБО-преп» («AmpliSens», Россия). Из обработанной ДНКазой РНК получали кДНК с использованием коммерческих наборов «Реверта-L» («AmpliSens», Россия). Для ПЦР-анализа были подобраны специфические для изученных генов дрозифилы праймеры: *Sir2*: F: 5'-gtcggacaacgatgattgc-3' и R: 5'-actgtcgtcgtctctga-3', *hsp70*: F: 5'-ctgggacacactactct-3' и R: 5'-gcgttccgagtgtgaaa-3', *InR*: F: 5'-cggaacacgaaacccaact-3' и R: 5'-ggcagagttgctgttcca-3'. Все праймеры синтезированы НПФ «Синтол», Россия. В качестве внутреннего контроля уровня экспрессии определяли уровень экспрессии гена «домашнего хозяйства» *GADPH* (глицеральдегид-фосфатдегидрогеназы). ПЦР проводили в 25 мкл буфера, содержавшего 20 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTPs, 0,6 мкМ каждого праймера и 1 ед. Taq ДНК-полимеразы. Реакции амплификации включали денатурацию (95 °С, 3 мин), 45 циклов амплификации и завершающую полимеризацию (72 °С, 3 мин). Температурные профили повторяющихся циклов для фрагментов включали: денатурацию при 95 °С в течение 10 с, отжиг праймеров при 60 °С — 10 с, синтез при 72 °С — 20 с. В качестве отрицательного контроля использовали пробы без кДНК-матрицы. Продукты ПЦР разделяли в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Количество амплифицированного продукта определяли как произведение площади пятна и интенсивности свечения при помощи компьютерной программы BioTest. Уровень экспрессии генов *hsp70*, *Sir2* и *InR* дрозифилы на уровне мРНК рассчитывали как отношение количества амплифицированного продукта к количеству амплифицированного продукта *GADPH* в том же образце и представля-

ли в условных единицах (у.е.). Оценка уровня экспрессии каждого из генов в каждой из экспериментальных групп была осуществлена в пяти повторах.

Достоверность различий выживаемости на предимагинальных стадиях между группами определяли при помощи критерия χ^2 . Статистическую значимость влияния БН на реальную плодовитость, показатели СПЖ и МПЖ, а также на уровень экспрессии генов в нормальных условиях определяли при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими апостериорными сопоставлениями (Tukey HSD post hoc tests) между группами. Оценку межгрупповых различий в уровне экспрессии генов после стресса осуществляли при помощи *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Предимагинальная выживаемость была статистически достоверно снижена в сравнении с контрольной группой только при добавлении БН в пищевую смесь в наибольшей из использованных концентраций — 80 ммоль/л (табл. 1). В то же время, при концентрациях БН 10 и 20 ммоль/л смертность мух на предимагинальных стадиях развития оказалась даже несколько меньшей, чем в контрольной группе (см. табл. 1).

Как и в нашей предыдущей работе [1], добавление БН в пищевой субстрат на стадии развития статистически значимо влияло на СПЖ самцов — $F(4,796)=6,26$; $p<0,01$; у самок эффект был выражен гораздо в меньшей степени — $F(4,745)=2,61$; $p=0,03$. Сравнение групп при помощи апостериорных сопоставлений позволило выявить у самцов достоверное увеличение СПЖ в сравнении с контрольной группой при применении препарата в концентрации 20 ммоль/л. МПЖ

Таблица 1

Выживаемость *Drosophila melanogaster* на предимагинальных стадиях в условиях развития на пищевом субстрате, содержащем бутират натрия в разных концентрациях

Бутират натрия, ммоль/л	Число насекомых		Выживаемость, %
	выживших	умерших	
0 (контрольная группа)	528	91	85,3
10	795	15	98,1*
20	512	35	93,6*
40	496	73	87,2
80	524	192	73,2*

Примечание. В табл. 1, 2, 5: * $p<0,01$ в сравнении с контрольной группой

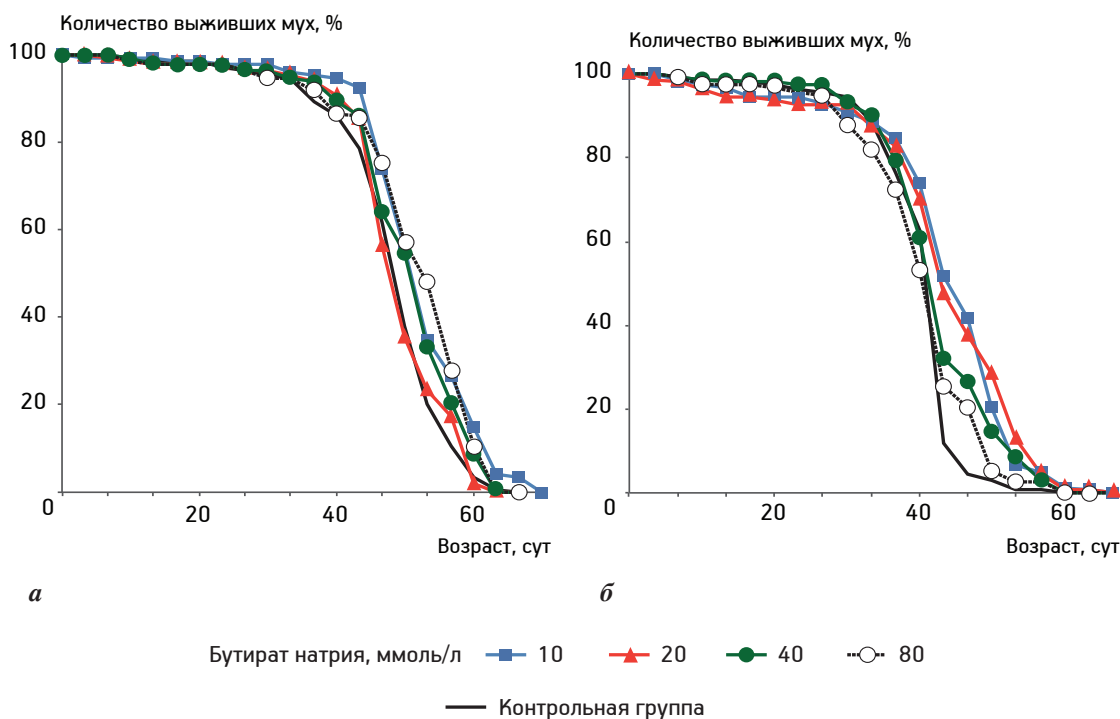
была достоверно увеличена в группах самцов, получавших БН в концентрациях 10, 20 и 40 ммоль/л (рисунок, табл. 2). У самок отличий от контрольной группы по показателю СПЖ ни в одной из групп выявлено не было, а МПЖ достоверно превышала соответствующий показатель в контрольной группе только у мух, получавших препарат в наименьшей концентрации — 10 ммоль/л (см. табл. 2). Примечательно, что, как и в предыдущем исследовании, добавление БН в пищевую субстрат на стадии развития ни в одной из экспериментальных групп не привело к снижению репродуктивной активности самок (табл. 3).

В проведенных опытах действие ИДГ и наблюдаемые эффекты разобцены во времени: БН получали личинки в процессе потребления пищи, а увеличение ПЖ выявлено у взрослых особей. Можно предположить, что причиной отсроченных эффектов БН являются эпигенетические изменения, индуцированные воздействием ИДГ на стадии развития и приведшие к долговременному изменению активности ряда генов, имеющих важное значение не только в раннем онтогенезе дрозофилы, но и в поддержании гомеостаза и определении скорости старения у имаго. Для проверки этого предположения у мух в возрасте 6 сут был определен уровень экспрессии трех генов: гена *InR*, играющего ключевую роль в процессах роста и пролиферации; гена *hsp70*, принимающего участие в реализации ответа

на тепловой шок и другие виды стресса; гена *sir2*, кодирующего *NAD(+)*-зависимую ДГ и являющегося одним из основных регуляторов экспрессии генов у мух. Функциональная активность всех этих генов в значительной степени ассоциирована с ПЖ *Drosophila melanogaster* (соответствующую информацию можно найти, например, в интернет-ресурсе «GenAge database of ageing-related genes», <http://genomics.senescence.info/genes/>).

У насекомых, содержащихся в нормальных условиях, влияния БН на уровень экспрессии изученных генов выявить не удалось (табл. 4). Экспрессия гена *hsp70* после теплового стресса и экспрессия гена *InR* после голодания в группе, получавшей на стадии развития БН в дозе 20 ммоль/л, также не отличалась от соответствующих значений в контрольной группе (табл. 5). Отметим, что именно при данной концентрации БН в пищевой смеси был обнаружен наиболее выраженный эффект продления жизни. В то же время, уровень экспрессии гена *sir2* в этой группе после голодания оказался существенно выше, чем в контрольной группе. Известно, что *sir2* играет важную роль в увеличении ПЖ при ограничении рациона у дрозофилы [9]. На фоне изменения его экспрессии в условиях голодания эффект БН, возможно, проявляется ярче.

Отсутствие различий в уровне экспрессии всех изученных генов в нормальных условиях, а также



Кривые выживаемости самок (а) и самцов (б) *D. melanogaster*, развитие которых проходило на пищевом субстрате, содержащем бутират натрия в разных концентрациях

Таблица 2

Средняя (СПЖ) и максимальная продолжительность жизни (МПЖ) взрослых особей *Drosophila melanogaster*, развитие которых проходило на пищевом субстрате, содержащем бутират натрия в разных концентрациях

Бутират натрия, ммоль/л	Самцы				Самки			
	СПЖ, сут		МПЖ, сут		СПЖ, сут		МПЖ, сут	
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>
0 (контрольная группа)	161	41,3±0,5	16	49,3±1,0	150	46,1±0,7	15	57,8±0,6
10	161	44,1±0,8	16	57,1±0,6*	150	49,0±0,7	15	62,2±0,7*
20	162	44,8±0,9*	16	58,7±0,6*	150	46,8±0,7	15	57,6±0,4
40	161	43,8±0,7	16	57,2±0,6*	150	48,4±0,8	15	59,4±0,2
80	156	40,5±0,7	16	52,6±1,0	150	48,4±0,8	15	59,0±0,2

Примечание. В табл. 2–5: *M* — средняя; *m* — стандартная ошибка; *n* — размер выборки

Таблица 3

Реальная плодовитость самок *Drosophila melanogaster*, развитие которых проходило на пищевом субстрате, содержащем бутират натрия в разных концентрациях

Бутират натрия, ммоль/л	Возраст самок, сут			
	8		15	
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>
0 (контрольная группа)	20	2,7±0,6	20	5,2±1,0
10	20	3,0±0,8	20	4,1±1,0
20	20	7,7±1,2	20	3,8±1,1
40	20	9,2±2,0	20	5,8±1,6
80	20	4,8±1,4	20	5,2±1,7

Таблица 4

Уровень экспрессии ассоциированных с продолжительностью жизни генов у мух, развитие которых проходило на пищевом субстрате, содержащем бутират натрия в разных концентрациях, в нормальных условиях

Бутират натрия, ммоль/л	Уровень экспрессии генов, у.е.		
	<i>hsp70</i> , <i>M±m</i>	<i>InR</i> , <i>M±m</i>	<i>Sir2</i> , <i>M±m</i>
0 (контрольная группа)	0,91±0,04	0,76±0,13	1,16±0,18
10	1,22±0,23	0,99±0,17	1,20±0,10
20	0,99±0,12	0,89±0,11	1,05±0,13
40	0,78±0,04	0,71±0,12	0,84±0,08
80	0,86±0,03	0,87±0,08	0,91±0,07

Таблица 5

Уровень экспрессии ассоциированных с продолжительностью жизни генов у мух, развитие которых проходило на пищевом субстрате, содержащем бутират натрия в разных концентрациях, после стрессового воздействия на стадии имаго

Бутират натрия, ммоль/л	Уровень экспрессии генов, у.е.		
	после теплового шока	после голодания	
	<i>hsp70</i> , <i>M±m</i>	<i>InR</i> , <i>M±m</i>	<i>Sir2</i> , <i>M±m</i>
0 (контрольная группа)	1,22±0,05	1,08±0,02	0,73±0,05
20	1,17±0,07	1,10±0,05	1,80±0,09*

генов *hsp70* и *InR* после стресса, возможно, объясняется тем, что для анализа был использован полуколичественный метод ОТ–ПЦР с разделением продуктов реакции в агарозном геле, обладающий низкой чувствительностью, а также тем, что экспрессию исследовали в образце, содержащем РНК как самцов, так и самок. Влияние бутирата натрия на продолжительность жизни было более существенным у самцов. Возможно, дальнейший анализ уровня транскрипции у самцов позволит выявить различия между контрольной и опытной группами. Кроме того, для более четкого выявления отличий в уровне экспрессии ассоциированных с продолжительностью жизни генов дрозофилы необходимы дальнейшие исследования с использованием метода ПЦР в реальном времени, которые мы планируем осуществить в ближайшем будущем. Возможно также, что ингибиторы деацетилазы гистонов и, в частности, бутират натрия, изменяя активность деацетилазы гистонов, избирательно влияют на активность определенных генов, и расширение набора исследуемых локусов в будущем поможет выявить наиболее важные вторичные мишени действия ингибиторов деацетилазы гистонов.

Литература

1. Вайсерман А. М., Коляда А. К., Кошель Н. М. и др. Влияние ингибитора деацетилаз гистонов бутирата натрия на жизнеспособность и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 126–131.

2. Atadja P. W. HDAC inhibitors and cancer therapy // Prog. Drug. Res. 2011. Vol. 67. P. 175–195.
3. Chang K. T., Min K. T. Regulation of lifespan by histone deacetylase // Aging Res. Rev. 2002. Vol. 1. P. 313–326.
4. Cho Y., Griswold A., Campbell C., Min K.-T. Individual histone deacetylases in *Drosophila* modulate transcription of distinct genes // Genomics. 2005. Vol. 86. P. 606–617.
5. Christensen D. P., Dahllöf M., Lundh M. et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus // Molec. Med. 2011. Vol. 17. P. 378–390.
6. Kang H., Benzer S., Min K.-T. Life extension in *Drosophila* by feeding a drug // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 838–843.
7. Khan S. N., Khan A. U. Role of histone acetylation in cell physiology and diseases: An update // Clin. Chim. Acta. 2010. Vol. 411. P. 1401–1411.
8. Rando T. A., Chang H. Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // Cell. 2012. Vol. 148. P. 46–57.
9. Rogina B., Helfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 15998–6003.
10. Shuttleworth S. J., Bailey S. G., Townsend P. A. Histone Deacetylase inhibitors: new promise in the treatment of immune and inflammatory diseases // Curr. Drug Targets. 2010. Vol. 11. P. 1430–1438.
11. Sleiman S. F., Basso M., Mahishi L. et al. Putting the 'HAT' back on survival signalling: the promises and challenges of HDAC inhibition in the treatment of neurological conditions // Expert Opin. Investig. Drugs. 2009. Vol. 18. P. 573–584.
12. Tao D., Lu J., Sun H. et al. Trichostatin A extends the lifespan of *Drosophila melanogaster* by elevating *hsp22* expression // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2004. Vol. 36. P. 618–622.
13. Vaiserman A. M. Early-life epigenetic programming of human disease and aging. In: Epigenetics in Human Disease. Trygve Tollefsbol (ed.). Academic Press: San Diego, 2012. P. 545–567.
14. Zhao Y., Sun H., Lu J. et al. Lifespan extension and elevated *hsp* gene expression in *Drosophila* caused by histone deacetylase inhibitors // J. exp. Biol. 2005. Vol. 208. P. 697–705.
15. Ziafazeli T., Rogina B. dSir2 and longevity in *Drosophila* // Exp. Geront. 2011. Vol. 46. P. 391–396.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 111–116

A. M. Vaiserman¹, N. M. Koshel¹, O. G. Zabuga¹, A. K. Kolyada¹, N. V. Roshina²,
E. G. Pasyukova²

DETERMINATION OF GEROPROTECTIVE POTENTIAL OF SODIUM BUTYRATE IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*: LONG-TERM EFFECTS

¹ D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, AMS of Ukraine, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev 04114, Ukraine; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua; ² Institute of Molecular Genetics, RAS, 2 pl. Kurchatova, Moscow 123182, Russia

We have previously shown (Vaiserman A. M. et al., 2012) that the dietary supplementation with histone deacetylase inhibitor sodium butyrate (SB) throughout adult stage or both pre-adult and adult stages results in increase of life span (LS) in *Drosophila melanogaster*. It was suggested that because of the impact of SB on epigenetic control of gene function and therefore possibility of long-term effects, SB supplementation during the larval stage of development only may also increase adult LS. The present study was carried out to verify that assumption. The nutritional supplementation with SB during the larval stage at the concentration of 20 mmol/l resulted in a significant increase in the male mean LS; maximum LS was significantly increased in males treated with SB at concentrations of 10, 20 and 40 mmol/l. Female mean LS was unchanged following the SB administration; maximum LS was significantly increased in female group treated with SB at concentration of 10 mmol/l only. Female reproductive activity was the same in all groups. To test the hypothesis that the observed long-term effect of SB exposure on the flies' longevity could be caused by the induction of persistent epigenetic changes, the levels of expression of the longevity-associated genes (*hsp70*, *sir2* and *InR*) were determined. The expression level of *sir2* gene, known to mediate longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction, in the group treated at the larval stage with 20 mmol/l SB was significantly higher after the stress (starvation) than in the control group.

Key words: *Drosophila melanogaster*, gene expression, histone deacetylase inhibitors, sodium butyrate, life span

И. В. Князькин¹, Д. Ю. Кормилец¹, П. Н. Зезюлин¹, А. Т. Марьянович²**СТАРЕНИЕ МОЗГОВОЙ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ**

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: doctor.prostata@gmail.com; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, пав. 9; e-mail: atm52@mail.ru

Обзор является первой попыткой суммировать имеющиеся в литературе немногочисленные пока данные о физиологических изменениях, происходящих в ходе старения в опиоидной, серотонинергической, дофаминергической и других системах мозга, обеспечивающих процесс вознаграждения.

Ключевые слова: вознаграждение, старение, опиоиды, ацетилхолин, дофамин, серотонин, алкоголь, каннабиноиды

Феномен ослабления положительных эмоций, часто наблюдаемый у пожилых и старых людей, хорошо известен на психологическом и бытовом уровнях. Он многократно становился объектом художественного осмысления (отсылаем читателя к первой странице «Вешних вод» И. С. Тургенева). В то же время, крайне немногочисленны и пока не систематизированы экспериментальные данные о физиологических изменениях, происходящих в ходе старения в системах мозга, обеспечивающих процесс вознаграждения — опиоидной, серотонинергической, дофаминергической и др. Здесь впервые сформулирована проблема старения мозговой системы вознаграждения *in toto*.

Дофаминергическая и серотонинергическая системы

Дофаминергическая система — важнейший компонент мозговых механизмов вознаграждения [30], основу ее составляют дофаминергические нейроны среднего мозга [9]. При участии мезолимбических дофаминергических связей богатая жирами и сахарами пища запускает реакцию подкрепления [3]. От дофаминергических механизмов в составе перечисленных структур критически зависит способность мозга вырабатывать ассоциативные связи на основе анализа прежних ошибок и предсказывать вероятность положительного подкрепления [27].

В ходе старения происходит частичная утрата рецепторов и переносчиков дофамина [33], снижа-

ется и выработка самого нейротрансмиттера; все же дофаминергическая модуляция процессов подкрепления не исчезает полностью [31]. У старого человека корреляционная связь между синтезом дофамина в среднем мозге и связанной с подкреплением активностью в префронтальной коре меняется с положительной на отрицательную [9]. Изменения в полосатом теле и префронтальной коре неблагоприятно сказываются на способности использовать информацию о вознаграждении в руководстве своим поведением [37]. Пожилые и старые люди хуже учатся прогнозировать ценность подкрепления, и у них снижена способность к научению на основе положительной обратной связи [27]. Они хуже приобретают знания, хуже переучиваются, хуже используют приобретенные знания в решении новых, в том числе похожих на прежние, задач; а результат запоминания в большей степени, чем у молодых, связан с величиной вознаграждения [37]. Способность к научению на основе простого наблюдения (*observational condition*) при этом практически полностью сохраняется [26].

Старение ухудшает память: а) эпизодическую (*episodic memory*), хранящую сведения о фактах индивидуальной жизни, о месте и времени событий, об испытанных в связи с ними эмоциях; б) оперативную (*working memory*), необходимую для сиюминутной мыслительной деятельности, например для решения логических задач, и непосредственно связанную с ней скоростью переработки информации [20].

При болезни Паркинсона, в отличие от здорового старения, нарушается способность к научению на основе не только положительного [21], но и отрицательного подкрепления [8]. У таких больных дефект системы вознаграждения может проявляться в виде *игорной зависимости*: нарушение связей между полосатым телом и передней поясной корой (*cortex cingularis anterior*) коррелирует с неспособностью игрока остановиться после очередного

проигрыша, и он продолжает упорно делать ставки [8]. Агонисты дофамина могут ухудшать способность к обработке данных об отрицательных результатах собственных действий [2].

Синдром дофаминовой дисрегуляции (*dopamine dysregulation syndrome*) вносит вклад в развитие *ангедонии* [15], хотя согласно другому мнению, в гедонистическом компоненте подкрепления дофамин не участвует [5] и связан не с мотивационным, но только с обучающим аспектом подкрепления [4]. В состоянии *депрессии* обмен дофамина (превращение его в 3,4-дигидроксифенилацетиловую кислоту) у старых крыс снижен, а у взрослых — повышен, из чего следует, что механизмы депрессии в старости могут быть иными, чем в зрелом возрасте [32].

Роль, которую играет серотонинергическая система мозга в реакциях вознаграждения, изучена, по большей части, через ее влияние на дофаминергическую систему. Проблемы в научении и принятии решений возникают вследствие старческой деградации обеих названных систем. Особенно эти нарушения сказываются в ситуациях, когда информация о вознаграждении неопределенна или требуется гибкое приспособление к перемене сочетаний «стимул—вознаграждение» [10]. Старение серотонинергической и дофаминергической систем играет ключевую роль в нарушении способности к выработке верных *экономических* решений (оптимальное управление финансами и имуществом) [24]. Серотонинергические нейроны дорсального ядра шва участвуют в механизмах пространственной памяти [25]. Согласно некоторым данным, дефекты серотонинергической системы играют в депрессии даже большую роль, чем нарушения в системе дофаминергической [23].

Каннабиноиды и алкоголь вызывают выброс дофамина в прилегающее ядро (*nucleus accumbens*) [22]. Через усиление выброса эндогенного дофамина в значительной мере опосредуется эффект амфетаминов. У 70-летних пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, апатия ассоциируется с притуплением ответа на *d*-амфетамин [16]. Рассматривается возможность использования психостимуляторов для лечения апатии при болезни Альцгеймера; в этом случае о наступлении желаемого лечебного эффекта можно было бы судить по изменениям в дофаминергической системе [12].

Опиоидная система

Опиоидная система — второй (после дофаминергической) из наиболее важных компонентов системы вознаграждения [30]. Опиоиды в мозге вызывают эффекты не только *гедонистические* (непосредственно связанные с вознаграждением и удовольствием), но и *гомеостатические* (участвующие в регуляции потребления пищи, температуры тела, системного АД и множества других процессов и параметров внутренней среды организма) [18]. Эти две группы эффектов не всегда удается разделить (см. ниже).

Мы предлагаем рассматривать опиоидную систему мозга как состоящую из двух компонентов: а) рецепторов *OP2* (κ) и связывающихся с ними динорфинов — производных продинорфина; б) рецепторов *OP3* (μ) и *OP1* (δ) и аффинных к ним эндорфинов и энкефалинов — производных проэнкефалина и проопиомеланокортина.

Рецепторы *OP2* (κ) участвуют в эмоциональном контроле [28]. При чрезмерном их возбуждении могут возникать чувства недомогания и отвращения, а также галлюцинации [35], однако для нормального физиологического ответа на стресс некоторый уровень активности *OP2* (κ) необходим. Рецепторы *OP3* (μ), и в меньшей степени *OP1* (δ), отвечают за гедонистический контроль [18].

Прилегающее ядро (*nucleus accumbens*) конечного мозга является частью мозговой системы вознаграждения, внося вклад в модуляцию полового поведения [18]. Прямая электростимуляция прилегающего ядра у пожилых пациентов снижает выраженность депрессии, устойчивой к медикаментозному лечению [6].

Пополнение запасов энергии и эмоциональную сторону потребления пищи обеспечивают нейроны паравентрикулярного и дугообразного ядер гипоталамуса, а пищевое вознаграждение — вентральная область покрышки, прилегающее ядро и миндалевидное тело. В экспериментах с самовведением веществ крысы охотно вводят себе опиоиды в паравентрикулярное ядро [34]. Трудно разделить два эффекта опиоидной системы: удовольствие, вызываемое процессом поглощения пищи и опосредованное через рецепторы *OP1* (δ) и *OP3* (μ), и усиление чувства голода в соответствии с реальными потребностями организма в источниках энергии, осуществляемое через рецепторы *OP2* (κ).

В начальных стадиях развития фронтотемпоральной деменции участвуют островок, полосатое тело, медиальные лобные доли и орбитофронталь-

ная кора. При повреждении перечисленных структур нарушается научение, в котором в качестве вознаграждения используются такие стимулы, как пища и секс [36, 39].

Медиальный переднемозговой пучок (*medial forebrain bundle*) — часть системы вознаграждения и структура, возможность активации которой вызывает у подопытных животных подкрепляющую самостимуляцию. При прямом электрическом раздражении латерального гипоталамуса и медиального переднемозгового пучка исходный порог (*baseline threshold*) возбуждения у старых (24 мес) крыс оказывается ниже, чем у молодых (5 мес). Введение морфина снижает порог возбуждения и у молодых (5 мес), и у старых практически одинаково. Таким образом, гедонистическое действие морфина у старых животных сохраняется [13].

Через опиоидную систему часто осуществляется вознаграждающее действие некоторых веществ неопиоидной природы. Опиоидная система — преимущественно через *OP3* (μ)-рецепторы — участвует в вознаграждении, вызываемом введением алкоголя, никотина или кокаина. Длительный прием алкоголя и морфина снижает продукцию эндогенных опиоидных пептидов, а длительный прием психостимуляторов, наоборот, активирует их по механизму обратной связи [18]. Прием алкоголя, однократный или систематический, но в умеренных дозах, изменяет активность опиоидной системы вознаграждения, а систематический прием больших доз вызывает ее истощение, что проявляется повышением потребности в алкоголе. Введение антагонистов опиоидных рецепторов зависимым от алкоголя людям и животным снижает потребление ими алкоголя, этот эффект более выражен при блокировании *OP3* (μ)- и *OP2* (κ)-рецепторов [11, 19]. Антагонисты опиоидных рецепторов стимулируют половое поведение, а агонисты — нарушают [18].

Холинергическая и адренергическая системы

Холинергическая система — первая по времени открытия нейротрансмиттерная система [1] — участвует в процессах вознаграждения [38], преимущественно через взаимодействие с другими системами, в частности с дофаминергической [29]. Адренергическая система вносит вклад в поддержание общего неспецифического возбуждения (*arousal*) и настроения, в обеспечении внимания, научения, памяти и в ответе на стресс [14].

Ослабление мотивации, частые спады настроения, характерные для старости, связаны, среди прочего, со снижением уровня ацетилхолина в мозге и утратой части миелина, что нарушает работу механизмов подкрепления [31].

Эндоканнабиноидная и грелиновая системы

В процессе подкрепления повышаются концентрации эндогенных каннабиноидов мозга — анандамида (*anandamide*) и 2-арахидоноилглицерола (*2-arachidonoylglycerol*). Связываясь с каннабиноидными рецепторами мозга, эти вещества стимулируют продукцию опиоидных пептидов [19]. Однако есть данные о том, что, действуя через дофаминергическую систему мозга, каннабиноиды могут и препятствовать процессу подкрепления [30].

Каннабиноидные рецепторы *CB(1)* играют важную роль в регулировании позитивного подкрепления алкоголем. Предпочтение алкоголя, зависимое от *CB(1)*, у молодых мышей выше, чем у старых [22].

Пожилые (16 мес) крысы успешно осваивают прохождение водного лабиринта, хотя и показывают худшую, чем у взрослых (5 мес), работоспособность. Длительное употребление алкоголя в сочетании с ограничением количества потребляемой пищи защищает животных от вызываемого старением снижения гибкости поведения [25]. Вероятно, причина — в ограниченном питании, а не в потреблении алкоголя.

В решении задач на пространственное и временное научение старые крысы, длительно потреблявшие 20% раствор алкоголя, не отличаются от своих сверстников, пивших исключительно воду. Старые «пьющие» животные показывают лишь преходящую тенденцию к персеверации («застреванию») при выполнении теста на дифференцированный рефлекс на время [7].

Связи с системой вознаграждения имеет также грелиновая система мозга [17], но механизмы ее старения пока не изучены.

Заключение

Старение мозговой системы вознаграждения исследуют почти исключительно через ее отрицательное влияние на процесс научения (на основе положительного или отрицательного подкрепления). В то же время, роль этой системы в ослаблении положительных эмоций и развитии старческих

депрессий — более важный в медицинском отношении феномен — недостаточно изучен физиологическими методами. Вопрос о старении мозговой системы вознаграждения как единого целого поставлен здесь впервые.

В процессах вознаграждения главную роль играют две системы мозга — дофаминергическая и опиоидная, несколько меньшую — серотонинергическая. Другие мозговые системы — участники процессов вознаграждения: эндоканнабиноидная, холинергическая, и, возможно, грелиновая.

Старческая деградация этих систем, и в особенности дофаминергических связей среднего мозга с лимбической системой и корой больших полушарий, нарушает процесс научения на основе положительного подкрепления, участвует в снижении мотивации и развитии депрессии.

Поражение дофаминовых механизмов при болезни Паркинсона, в дополнение к перечисленному, нарушает способность корректировать свое поведение на основе отрицательного подкрепления.

Разработка означенной проблемы сделает возможным создание более физиологичных, чем существующие ныне, средств коррекции старческих нарушений памяти и настроения.

Литература

1. *Марьянович А. Т., Князькин И. В.* Взрыв и цветение: Нобелевские премии по медицине 1901–2002. СПб.: Деан, 2003.
2. *Abler B., Hahlbrock R., Unrath A. et al.* At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists // *Brain*. 2009. Vol. 132. Pt. 9. P. 2396–2402.
3. *Avena N. M., Rada P., Hoebel B. G.* Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior // *J. Nutr.* 2009. Vol. 139. № 3. P. 623–628.
4. *Baldo B. A., Kelley A. E.* Discrete neurochemical coding of distinguishable motivational processes: insights from nucleus accumbens control of feeding // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2007. Vol. 191. № 3. P. 439–459.
5. *Berridge K. C., Robinson T. E.* What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998. Vol. 28. № 3. P. 309–469.
6. *Bewernick B. H., Hurlmann R., Matusch A. et al.* Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression // *Biol. Psychiat.* 2010. Vol. 67. № 2. P. 110–116.
7. *Blokland A., Prickaerts J., Raaijmakers W.* Absence of impairments in spatial and temporal discrimination learning in Lewis rats after chronic ethanol consumption // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1993. Vol. 46. № 1. P. 27–34.
8. *Cilia R., Cho S. S., Van Eimeren T. et al.* Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis // *Mov. Disord.* 2011. Vol. 26. № 2. P. 225–233.
9. *Dreher J. C., Meyer-Lindenberg A., Kohn P., Berman K. F.* Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. № 39. P. 15106–15111.
10. *Eppinger B., Hämmerer D., Li S. C.* Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging // *Ann. NY Acad. Sci.* 2011. Vol. 1235. № 1. P. 1–17.
11. *Gianoulakis C.* Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism // *J. Psychiat. Neurosci.* 2001. Vol. 26. № 4. P. 304–318.
12. *Herrmann N., Rothenburg L. S., Black S. E. et al.* Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge // *J. clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28. № 3. P. 296–301.
13. *Jha S. H., Knapp C. M., Kornetsky C.* Effects of morphine on brain-stimulation reward thresholds in young and aged rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004. Vol. 79. № 3. P. 483–490.
14. *Kish S. J.* Pharmacologic mechanisms of crystal meth // *CMAJ*. 2008. Vol. 178. № 13. P. 1679–1682.
15. *Kondo T.* Dopamine dysregulation syndrome. Hypothetical application of reward system stimulation for the treatment of anhedonia in Parkinson's disease patients // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. Suppl. 4. P. 14–18.
16. *Lancôt K. L., Herrmann N., Black S. E. et al.* Apathy associated with Alzheimer disease: use of dextroamphetamine challenge // *Amer. J. Geriatr. Psychiat.* 2008. Vol. 16. № 7. P. 551–557.
17. *Landgren S., Jerlhag E., Zetterberg H. et al.* Association of pro-ghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008. Vol. 32. № 12. P. 2054–2061.
18. *Le Merrer J., Becker J. A., Befort K., Kieffer B. L.* Reward processing by the opioid system in the brain // *Physiol. Rev.* 2009. Vol. 89. № 4. P. 1379–1412.
19. *Manzanas J., Ortiz S., Oliva J. M. et al.* Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects // *Alcohol Alcohol.* 2005. Vol. 40. № 1. P. 25–34.
20. *Marschner A., Mell T., Wartenburger I. et al.* Reward-based decision-making and aging // *Brain Res. Bull.* 2005. Vol. 67. № 5. P. 382–390.
21. *Mattox S. T., Valle-Inclán F., Hackley S. A.* Psychophysiological evidence for impaired reward anticipation in Parkinson's disease // *Clin. Neurophysiol.* 2006. Vol. 117. № 10. P. 2144–2153.
22. *Mechoulam R., Parker L.* Cannabis and alcohol — a close friendship // *Trends Pharmacol. Sci.* 2003. Vol. 24. № 6. P. 266–268.
23. *Menza M. A., Mark M. H.* Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality // *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 1994. Vol. 6. № 2. P. 165–169.
24. *Mohr P. N., Li S. C., Heekeren H. R.* Neuroeconomics and aging: neuromodulation of economic decision making in old age // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. Vol. 34. № 5. P. 678–688.
25. *Oliveira-Silva I. F., Pinto L., Pereira S. R. et al.* Age-related deficit in behavioural extinction is counteracted by long-term ethanol consumption: correlation between 5-HIAA/5HT ratio in dorsal raphe nucleus and cognitive parameters // *Behav. Brain Res.* 2007. Vol. 180. № 2. P. 226–234.
26. *Schmitt-Eliassen J., Ferstl R., Wiesner C. et al.* Feedback-based versus observational classification learning in healthy aging and Parkinson's disease // *Brain Res.* 2007. Vol. 1142. P. 178–188.
27. *Schott B. H., Niehaus L., Wittmann B. C. et al.* Aging and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing // *Brain*. 2007. Vol. 130. Pt. 9. P. 2412–2424.
28. *Schwarzer C.* 30 years of dynorphins new insights on their functions in neuropsychiatric diseases // *Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 123. № 3. P. 353–370.
29. *Sofuoğlu M., Mooney M.* Cholinergic functioning in stimulant addiction: implications for medications development // *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23. № 11. P. 939–952.
30. *Solinas M., Goldberg S. R., Piomelli D.* The endocannabinoid system in brain reward processes // *Brit. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 154. № 2. P. 369–383.

31. *Sonnenschein B., Franklin K. B.* The rewarding efficacy of brain stimulation and its modulation by dopaminergic drugs in young adult and old BN F344F1 rats // *Pharmacol. Biochem Behav.* 2008. Vol. 90. № 4. P. 735–741.
32. *Topic B., Oitzl M. S., Meijer O. C. et al.* Differential susceptibility to extinction-induced despair and age-dependent alterations in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and neurochemical parameters // *Neuropsychobiology.* 2008. Vol. 58. № 3–4. P. 138–153.
33. *Tupala E., Hall H., Bergström K., Mantere T. et al.* Different effect of age on dopamine transporters in the dorsal and ventral striatum of controls and alcoholics // *Synapse.* 2003. Vol. 48. № 4. P. 205–211.
34. *van Ree J. M., de Wied D.* Involvement of neurohypophysial peptides in drug-mediated adaptive responses // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980. Vol. 13. Suppl. 1. P. 257–263.
35. *van Ree J. M., Gerrits M. A., Vanderschuren L. J.* Opioids, reward and addiction: An encounter of biology, psychology, and medicine // *Pharmacol. Rev.* 1999. Vol. 51. № 2. P. 341–3936.
36. *Viskontas I. V., Possin K. L., Miller B. L.* Symptoms of frontotemporal dementia provide insights into orbitofrontal cortex function and social behavior // *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. Vol. 1121. P. 528–545.
37. *Weiler J. A., Bellebaum C., Daum I.* Aging affects acquisition and reversal of reward-based associative learning // *Learn. Mem.* 2008. Vol. 15. № 4. P. 190–197.
38. *Williams M. J., Adinoff B.* The role of acetylcholine in cocaine addiction // *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33. № 8. P. 1779–1797.
39. *Wittenberg D., Possin K. L., Rascovsky K. et al.* The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia // *Neuropsychol. Rev.* 2008. Vol. 18. № 1. P. 91–102.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 117–121

I. V. Knyazkin¹, D. Yu. Kormiletz¹, P. N. Zezulin¹, A. T. Maryanovich²

AGING OF THE BRAIN REWARD SYSTEM

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Pr. Dinamo, St Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 47 Pr. Piskaryovsky, St. Petersburg 195067; e-mail: atm52@mail.ru

This minireview is the first attempt to summarize the scarce data on the physiological changes that occur with aging in opioid, serotonergic, dopaminergic and other systems of the brain associated with the reward reactions.

Key words: *reward, reinforcement, aging, acetylcholine, dopamine, serotonin, opioids, cannabinoids, alcohol*

Н. А. Стефанова¹, А. А. Жданкина², А. Ж. Фурсова^{1,3}, Н. Г. Колосова¹

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

¹ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10; e-mail: stefanovan@bionet.nsc.ru; ² Сибирский государственный медицинский университет, 634050 Томск, Московский тракт, 2; ³ Государственная новосибирская областная клиническая больница, 630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Снижение с возрастом содержания мелатонина рассматривается как один из ведущих механизмов старения и развития связанных с ним заболеваний, в том числе возрастной макулярной дегенерации (ВМД) — заболевания, которое становится основной причиной снижения и потери зрения людьми старшего возраста. Перспективность использования мелатонина в профилактике ВМД активно обсуждается, но, как правило, на основании результатов опытов на клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Убедительных доказательств его эффективности в профилактике и/или лечении ВМД нет. Ранее мы показали, что преждевременно стареющие крысы OXYS — адекватная модель ВМД, которую уже активно используют для оценки эффективности терапевтических воздействий на течение заболевания. В настоящей работе исследовали влияние мелатонина (Мелаксена 0,04 мг/кг — в дозе, эквивалентной рекомендуемой людям) на развитие у крыс OXYS ретинопатии, аналогичной ВМД. Согласно результатам офтальмоскопического осмотра, мелатонин не предупредил, но существенно замедлил развитие клинических проявлений ретинопатии у крыс OXYS, снизил выраженность патологических изменений сетчатки. Светомикроскопическое исследование показало, что мелатонин предупредил структурно-функциональные изменения клеток РПЭ, снизил выраженность нарушений микроциркуляции в хориоиде, что, можно полагать, повысило сохранность нейросенсорных клеток, ассоциативных и ганглионарных нейронов. В целом, полученные результаты позволяют говорить о перспективности применения мелатонина в профилактике ВМД у людей.

Ключевые слова: мелатонин, возрастная макулярная дегенерация, крысы OXYS

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) становится основной причиной нарушения и потери зрения людьми старшего возраста в развитых странах. В основе патогенеза ВМД лежат характерные

для старения изменения хориокапилляров, ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и базальной пластинки (мембраны Бруха), но механизмы, запускающие переход обычных возрастных изменений в патологический процесс, неизвестны [25, 33]. Ключевую роль в развитии заболевания отводят структурно-функциональным изменениям клеток РПЭ, следствием которых становится нарушение селективного барьера между нейроретиной и хориоидальной кровеносной системой, приводящее к гипоксии и воспалению [11, 12]. Постепенная атрофия клеток РПЭ при «сухой» форме ВМД и сопровождающаяся неоваскуляризацией (разрастанием аномальных сосудов) — при «влажной» приводит к гибели фоторецепторов и потере зрения. В качестве основного повреждающего звена при обеих формах ВМД выступает окислительный стресс — нарушение баланса в системах генерации и детоксикации АФК. Закономерно, что уже в течение многих лет активно проводятся исследования, направленные на оценку потенциала антиоксидантов в профилактике и/или лечении ВМД [9, 10, 13].

Уникальной антирадикальной активностью обладает мелатонин, способный влиять на внутриклеточные процессы и по другим механизмам, взаимодействуя с ядерными и мембранными рецепторами, а также минуя систему рецепторов и сигнальных молекул [1]. Снижение с возрастом содержания мелатонина рассматривается как один из ведущих механизмов старения и развития связанных с ним заболеваний, в том числе ВМД [7, 8, 14]. Мелатонин используют миллионы людей во всем мире для замедления старения. Так, в США он свободно продается как пищевая добавка. В России свободно продается препарат

* Работа поддержана грантом РФФИ, проект № 12-04-00091-а.

«Мелаксен» (Unipharm, США), рекомендованный Минздравом РФ к применению в качестве универсального адаптогена, регулятора биологических ритмов и средства для восстановления здорового сна. В отношении ВМД лечебный потенциал мелатонина показан только в одной работе [34]. Авторы получили обнадеживающие результаты: ежедневный прием перед сном в течение 3 мес снижал выраженность патологических изменений сетчатки у пациентов с ВМД. Перспективность использования мелатонина в профилактике и/или лечении ВМД отмечается и в других работах [25], однако объективных подтверждений этого нет.

Мелатонин синтезируется в сетчатке, преимущественно — в фоторецепторах, и участвует в модуляции многих ее функций. Рецепторы мелатонина экспрессируются во всех слоях сетчатки, в клетках РПЭ. Мелатонин действует в них локально как нейрогормон и/или нейромодулятор [25]. Показано, что мелатонин, с одной стороны, оказывает защитное действие на клетки РПЭ в культуре и фоторецепторы, с другой — может увеличивать светоиндуцированную дегенерацию фоторецепторов [35]. В этой связи, очевидно, что для оценки перспективности его использования для лечения и профилактики ВМД необходимы дополнительные исследования, в том числе на биологических моделях.

Как показали наши исследования, получить объективную оценку эффективности терапии и профилактики ВМД позволяет использование линии крыс OXYS — модели преждевременного старения и связанных с ним заболеваний [3, 17, 22]. Развивающаяся у крыс OXYS уже в молодом возрасте ретинопатия по клиническим проявлениям и морфологическим признакам соответствует «сухой», атрофической форме ВМД у людей [21, 28, 29, 36]. Однако у части животных (~10–15%) с возрастом развивается неоваскуляризация. На сегодня это уже признанная модель ВМД [24], которую плодотворно используют для оценки эффективности новых методов лечения и профилактики этого заболевания [5, 18, 19, 21, 31, 32]. Целью настоящей работы явилась оценка способности мелатонина предупреждать и/или задерживать развитие ретинопатии у крыс OXYS в критический период ее развития.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах-самцах линии OXYS ($n=40$) и Wistar ($n=40$) в качестве кон-

троля на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали группами по пять особей в клетках размером 57×36×20 см при температуре 22 ± 2 °C в условиях фиксированного режима освещения (12 ч свет / 12 ч темнота) при свободном доступе к воде и пище — стандартному гранулированному корму для лабораторных животных («Чара», ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия). С 1,5 до 3 мес — в возрасте, критическом для развития выраженных изменений в органе зрения крыс OXYS, часть животных получала мелатонин («Мелаксен» Unipharm, США) по 0,04 мг/кг массы тела — дозу, эквивалентную рекомендуемой людям. Препарат животные получали с кормом за 30 мин до выключения света.

До и после приема препарата: в возрасте 1,5 и 3 мес после предварительного расширения зрачков 1% тропикамидом, состояние глазного дна животных обследовали с помощью прямого офтальмоскопа «Beta» (Германия). Для оценки наличия и степени выраженности патологических изменений сетчатки использовали принятую в клинической практике классификацию в соответствии с рекомендациями, представленными в работе «Офтальмология: национальное руководство» [4] и международном протоколе Age-Related Eye Disease Study (AREDS, «Исследование возрастзависимых глазных болезней»), <http://eyephoto.opth.wisc.edu>. Оценку проводили в баллах: 0 — изменения отсутствуют; 1 — 1-я неэкссудативная стадия заболевания, при которой появляются точечные кровоизлияния, отеки, друзы в заднем полюсе глаза, дефекты в пигментном эпителии, перераспределение пигмента, атрофия хориокапиллярного слоя и пигментного эпителия; 2 — 2-я экссудативная стадия, с экссудативной отслойкой ретинального пигментного эпителия, нейроэпителия; 3 — 3-я стадия — экссудативно-геморрагическая отслойка пигментного и/или нейроэпителия сетчатки, неоваскуляризация, рубцевание.

После осмотра глаз крыс декапитировали, глаза извлекали, заднюю стенку глаз в течение 1 сут фиксировали в растворе 12% нейтрального формалина, затем в течение нескольких часов отмывали в проточной воде, обезвоживали, уплотняли и заливали в парафин по стандартной методике. С помощью ротационного микротомы готовили ответные срезы задней стенки глаз толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр и фотографирование полутонких срезов произво-

дили на микроскопе Carl Zeiss Axiostar plus. На полученных снимках при помощи программы Carl Zeiss AxioVision 8.0 при увел. 10×100 производили подсчет удельной площади сосудов хориоидеи (открытых, со стазом, сладжем форменных элементов или тромбозом), средней площади цитоплазмы и ядра пигментоэпителиоцита на 50 соответствующих клеток с каждой сетчатки, количество слоев ядер нейросенсорных клеток в наружном ядерном слое. Производили подсчет нейросенсорных клеток с пикнозом ядра на 1 000 фоторецепторов с каждой сетчатки, гиперхромных пикноморфных нейронов внутреннего ядерного и ганглионарного слоев, а также ганглионарных нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом на 200 соответствующих клеток с каждой сетчатки.

Все статистические расчеты производили с помощью программного пакета Statistica 6.0 («Statsoft», США). Использовали факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с *post-hoc* сравнением групповых средних (Newman—Keul test). Как независимые факторы рассматривали генотип (*Wistar*, *OXYs*) и препарат (контроль и мелатонин).

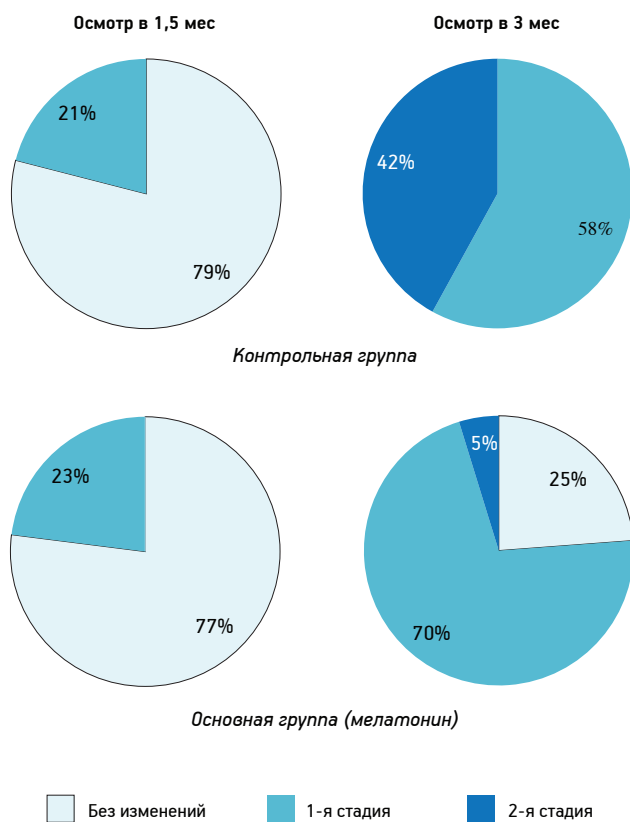


Рис. 1. Влияние мелатонина на развитие ретинопатии у крыс *OXYs*. Данные представлены как доля глаз с соответствующей стадией заболевания ($n=40$ глаз). Прием мелатонина с возраста 1,5 мес, оценка профилактического эффекта в возрасте 3 мес

латонин). Данные таблицы представлены в виде $mean \pm S. E.M.$ Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее мы показали [21], что клинические проявления ретинопатии у крыс *OXYs* отсутствуют в возрасте 20 дней, к возрасту 1,5 мес развиваются у 20–25 % крыс *OXYs*, к 3 мес заболеваемость достигает 100 %. В настоящем исследовании заболеваемость ретинопатией соответствовала этим показателям. В возрасте 1,5 мес основная и контрольная группы крыс *OXYs* по заболеваемости ретинопатией не различались: соответственно, в 23 и в 21 % глаз были выявлены признаки, соответствующие 1-й стадии ВМД (рис. 1). В возрасте 3 мес патологические изменения регистрировали у всех крыс *OXYs* из контрольной группы. В 58 % глаз выраженность патологических изменений соответствовала 1-й, а в 42 % — 2-й стадии ВМД (см. рис. 1). Мелатонин достоверно повлиял на развитие ретинопатии: затормозил ее развитие у крыс *OXYs* ($F_{1,76} = 29,1, p < 0,00$). В результате, у крыс основной группы в 25 % глаз патологические изменения выявлены не были, в 70 % глаз патологические изменения соответствовали 1-й, начальной стадии ВМД, и только в 5 % глаз — 2-й стадии заболевания. У крыс *Wistar* в естественных условиях ретинопатия не развивается, и повторный осмотр глаз не выявил патологических изменений сетчатки ни у животных контрольной группы, ни у крыс *Wistar*, принимавших мелатонин.

При гистологическом исследовании хориокапиллярного комплекса контрольных крыс *OXYs* в возрасте 3 мес были выявлены характерные для ВМД изменения хориоидальных сосудов, клеток РПЭ, нейросенсорных клеток, а также ассоциативных и ганглионарных нейронов. У крыс *Wistar* сосуды хориоидеи в этом возрасте были функционально активны, сосудистая стенка их не изменена, в просвете визуализировались форменные элементы (рис. 2, а). У крыс *OXYs* в открытых сосудах хориоидеи наблюдали стаз и сладж форменных элементов (см. рис. 2, б), при этом происходило снижение удельной площади открытых функционирующих сосудов по сравнению с *Wistar* до 17 % ($p < 0,05$). Прием мелатонина привел к двукратно-му снижению показателя удельной площади сосу-

дов со стазом и сладжем форменных элементов у крыс OXYS по сравнению с крысами контрольной группы (таблица; см. рис. 2, в).

В отличие от крыс *Wistar*, у крыс OXYS отмечали значительные изменения базального комплекса и пигментного эпителия сетчатки, составляющих, наряду с эндотелием хориокапилляров, наружный гематоретинальный барьер. Базальный комплекс характеризовался неравномерным утолщением из-за локальной пролиферации и отека волокнистого компонента. Цитоплазма большинства клеток РПЭ была резко вакуолизирована, наблюдали деструкцию микроворсинок и исчезновение базальной складчатости. При этом количественно средняя площадь клетки РПЭ в срезе сетчатки у крыс OXYS была меньше на 19,5%, чем у крыс *Wistar* ($p < 0,05$). Нарушение проницаемости сосудистой стенки и гематоретинального барьера, деструктивные изменения в клетках РПЭ способствуют миграции макрофагов из кровеносного русла в субретинальное пространство [33]. Прием мелатонина предупредил их миграцию и развитие дегенеративных изменений в РПЭ у крыс OXYS, что выражалось в гипертрофии микроворсинок, усилении базальной складчатости; количественно показатель средней площади пигментоэпителиоцита в срезе сетчатки был достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы крыс OXYS ($p < 0,05$) и не отличался от такового у крыс *Wistar* (см. таблицу).

В возрасте 3 мес у крыс OXYS ярко выражены изменения нейросенсорных клеток: истончение наружного сетчатого слоя, деструктивные изменения внутренних и наружных мембран митохондрий внутренних сегментов, дегенеративные изменения ядродержащей части. Такие изменения косвенно свидетельствуют о нарушении синаптической передачи от нейросенсорных клеток к биполярным нейронам. При этом у крыс OXYS наблюдали увеличение в 4,1 раза, по сравнению с крысами *Wistar*, количества пикнотически измененных ядер (см. таблицу).

У получавших мелатонин крыс OXYS наблюдали высокую сохранность нейросенсорных клеток, о чем свидетельствовало значимо большее количество рядов ядер нейросенсорных клеток по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), которое не отличалось от значений, выявленных у крыс *Wistar*.

Ассоциативные нейроны сетчатки крыс OXYS характеризовались отеком перикарионов и дегенеративными нарушениями, характерными для ка-

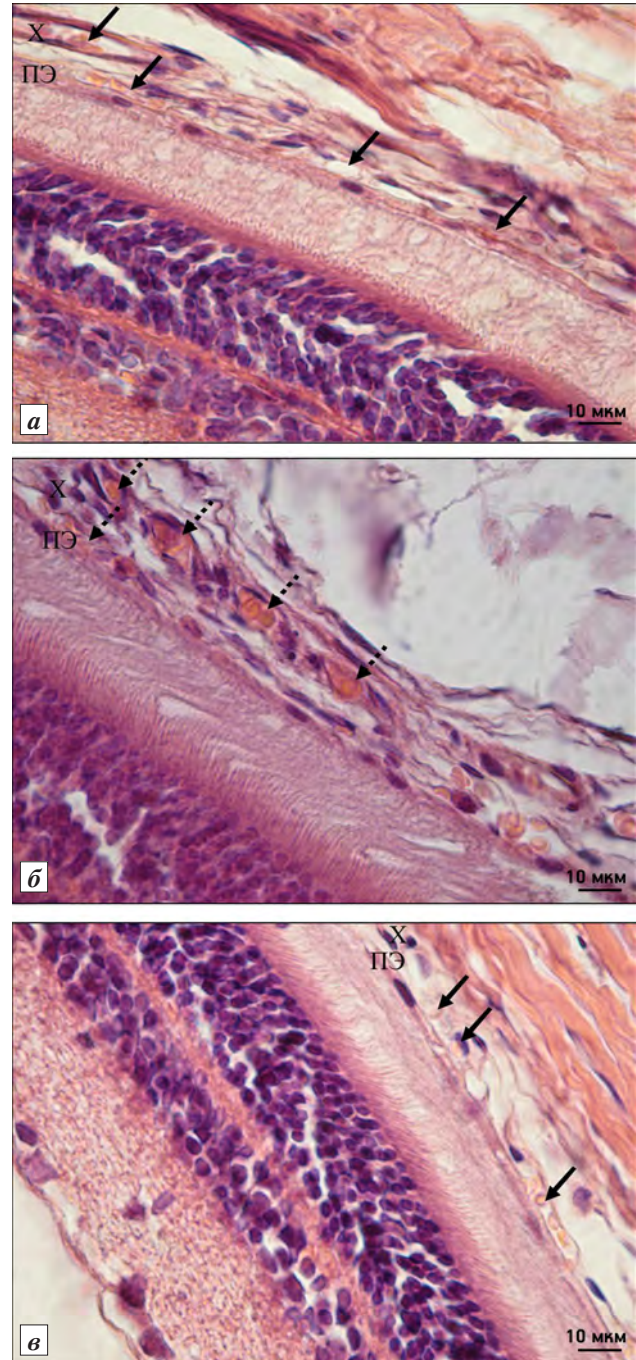


Рис. 2. Хориоретинальный комплекс крыс *Wistar* (а), крыс OXYS контрольной (б) и группы, получавшей мелатонин (в), в возрасте 3 мес. X — хориоидея, ПЭ — пигментный эпителий сетчатки.

Черными стрелками обозначены хориокапилляры с открытым просветом, пунктирными — со стазом эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином

риопикноза (рис. 3, в), тогда как в сетчатке глаз крыс *Wistar* большинство ассоциативных нейронов на светооптическом уровне имело нормальное строение (см. рис. 3, а). Количественно у крыс OXYS доля гиперхромных и пикноморфных ассоциативных нейронов была в 4,7 раза больше, чем

Влияние мелатонина (0,04 мг/кг массы тела в сут с возраста 1,5 до 3 мес) на морфометрические параметры сетчатки крыс OXYs (данные представлены как *mean*±*S. E.M.*)

Параметр	Wistar	OXYs	OXYs мелатонин
Удельная площадь открытых сосудов, %	35,17±4,52	24,73±4,54	23,88±2,08
Удельная площадь сосудов со стазом или тромбозом, %	0	17,08±2,73*	8,22±5,12*
Средняя площадь клетки пигментного эпителия (мкм ²) в срезе сетчатки	109,43±13,78	88,16±4,95	139,96±11,22* ⁺
Пикноз ядер НК, %	0,91±0,24	3,80±0,22*	3,41±0,44*
Количество рядов ядер НК	9,35±1,11	6,89±0,36	8,91±0,41 ⁺
Гиперхромные пикноморфные ассоциативные нейроны, %	1,78±0,56	8,36±2,19*	4,14±0,20*
Ганглионарные нейроны с очаговым хроматолизом, %	2,68±1,03	11,85±1,29*	3,11±1,54 ⁺
Ганглионарные нейроны с тотальным хроматолизом, %	5,25±2,85	14,15±3,27*	8,12±2,24

* Достоверные различия между контрольными крысами OXYs и Wistar; плюс (+) — достоверный эффект препарата

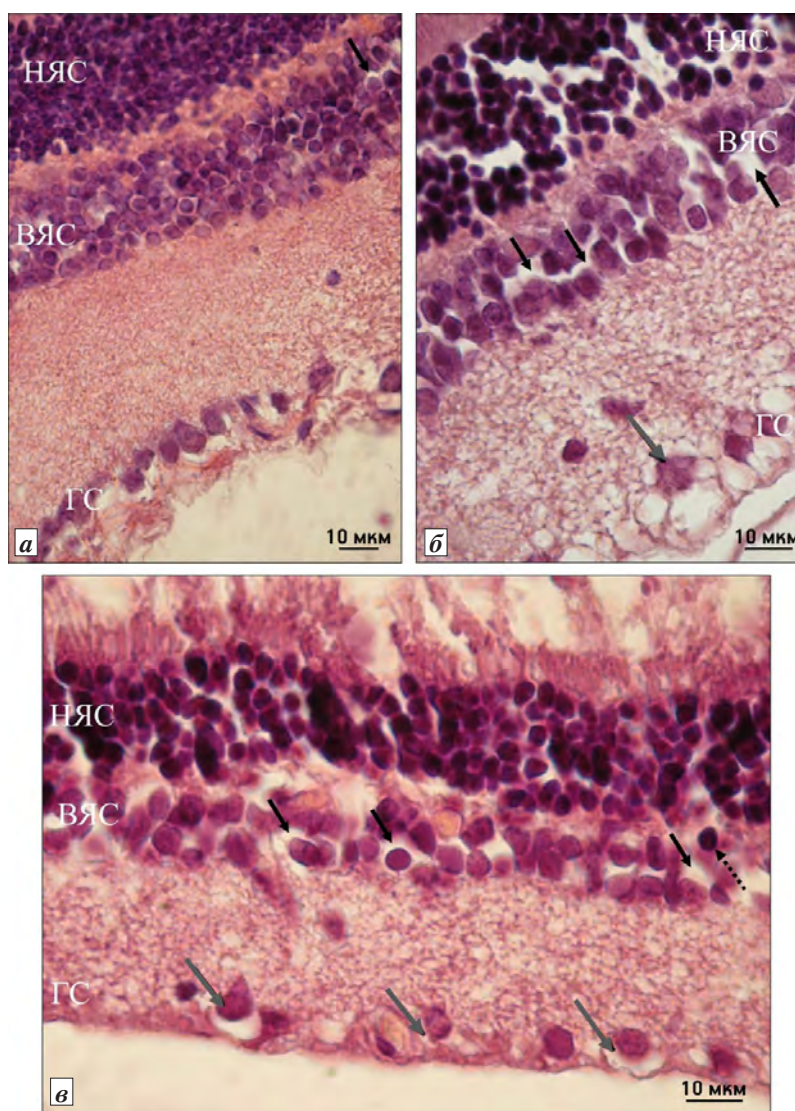


Рис. 3. Сетчатка крыс Wistar (а); крыс OXYs, получавших мелатонин (б); крыс OXYs контрольной группы (в) в возрасте 3 мес. Черные стрелки — отечные ассоциативные нейроны внутреннего ядерного слоя (ВЯС), НЯС — наружный ядерный слой; пунктирная стрелка — гиперхромный пикноморфный ассоциативный нейрон, ГС — ганглионарный слой; серые стрелки — ганглионарные нейроны с очаговым хроматолизом. Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб 10 мкм

у крыс *Wistar* ($p < 0,05$). Со стороны ганглионарных нейронов также наблюдали увеличение доли нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом (см. рис. 3, в): их было, соответственно, в 4,4 и 2,7 раза больше, чем у крыс *Wistar* ($p < 0,05$; см. таблицу). Такие изменения указывают на снижение резервных возможностей нейронов и рассматриваются как признак гипоксии. Прием мелатонина предупредил деструкцию ассоциативных нейронов и значимо сократил развитие хроматолитических процессов в ганглионарных нейронах сетчатки крыс *OXYS* (см. таблицу; см. рис. 3, б).

Результаты настоящего исследования показали, что мелатонин в испытанной дозе не предупредил развитие ретинопатии у крыс *OXYS*, однако существенно замедлил ее развитие, снизил выраженность патологических изменений сетчатки. Важно, что прием мелатонина в фармакологически низкой дозе (3 мг/сут для человека) затормозил прогрессию заболевания в критический для его манифестации период. На фоне его приема в 25 % глаз ретинопатия не развивалась и только в 4 % глаз соответствовала 2-й стадии, в то время как в 100 % глаз контрольных крыс *OXYS* присутствовали патологические изменения, в том числе в 42 % из них — 2-й стадии.

Результаты гистологического исследования подтвердили, что в патогенез ретинопатии у крыс *OXYS* вовлечены те же структуры сетчатки, что и у людей с ВМД. Ранее мы показали, что структурно-функциональные нарушения клеток РПЭ у крыс *OXYS* — изменение размеров, продукции ключевых регуляторов ангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* его антагониста нейротрофного фактора пигментного эпителия *PEDF* [21] — первичны. Именно они, в конечном итоге, приводят к атрофии хориокапилляров, клеток фоторецепторов и, как результат, развитию гипоксии во внешней сетчатке [36]. Окислительный стресс, являясь основным механизмом повреждения тканей при гипоксии, может быть и причиной, и следствием патологических изменений в сетчатке. Во всяком случае, на развитых стадиях заболевания ранее нами было выявлено накопление липофусциновых гранул в клетках РПЭ крыс *OXYS*, что косвенно указывает на связь ее развития с окислительным стрессом [28].

Одна из функций клеток РПЭ — фагоцитоз и переработка внешних сегментов фоторецепторов — сопряжена с ферментативной генерацией АФК. Развитие ретинопатии у крыс *OXYS* связано с нарушением этой функции, перераспреде-

лением в локализации и избыточным накоплением липофусциновых гранул в участках пигментного эпителия, прилегающих к клеткам палочек [28]. Прием мелатонина предупредил структурно-функциональные изменения клеток РПЭ, снизил выраженность нарушений микроциркуляции в хориоиде, что, можно полагать, повысило сохранность нейросенсорных клеток, ассоциативных и ганглионарных нейронов.

Накоплению окислительных повреждений в клетках РПЭ отводят существенную роль в развитии ВМД, рассматривают как ключевой момент в инициации заболевания [20]. Эффективность мелатонина может быть обусловлена как его антиоксидантными свойствами, так и гемореологической, антигипоксической активностью [15, 25]. Влияние мелатонина на клетки РПЭ при развитии ВМД не изучено. Только недавно R. V. Rosen и соавт. [26] на клетках РПЭ в культуре показали, что мелатонин способен защищать их от окислительного стресса. Важно, что в высоких концентрациях (10^{-6} – 10^{-4} М) его эффекты были обусловлены как прямым антирадикальным действием, так и влиянием на опосредованные АФК пути передачи сигналов. В низких концентрациях (10^{-10} – 10^{-8} М, соответствующие 1–5 мг/сут) эффективность мелатонина, по данным авторов, обусловлена только его влиянием на редоксзависимые сигнальные пути.

Заключение

Ранее мы сообщали, что клинические проявления как ретинопатии, так и ранней катаракты у крыс *OXYS* развиваются раньше, чем в тканях глазного дна и хрусталиках регистрируется повышенный уровень окислительных повреждений макромолекул [2, 27]. Это позволяет предполагать, что эффективность мелатонина в профилактике ретинопатии у крыс *OXYS* может быть обусловлена не столько собственно антиоксидантным действием, сколько его влиянием на редоксзависимые пути сигнальной трансдукции, опосредованные АФК. Развитие признаков преждевременного старения, в том числе ретинопатии, у крыс *OXYS* сопряжено с нарастающими с возрастом структурно-функциональными нарушениями митохондрий [23, 30]. Соответственно, эффективность ряда исследованных нами антиоксидантов зависела от их способности предупреждать эти нарушения [6, 16]. Системные эффекты мелатонина на преждевременное старение крыс *OXYS*,

а также механизм его профилактического действия в отношении ретинопатии еще предстоит изучить. Однако уже сегодня результаты нашего исследования позволяют говорить о перспективности применения мелатонина в профилактике ВМД у людей.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Колосова Н. Г., Фурсова А. Ж., Лебедев П. А., Гусаревич О. Г. Макулодистрофия и катарактогенез у преждевременно стареющих крыс OXYS, их связь с окислительным стрессом // Офтальмол. журн. 2004. № 2. С. 28–32.
3. Колосова Н. Г., Лебедев П. А., Фурсова А. Ж. и др. Преждевременно стареющие крысы OXYS как модель сенильной катаракты человека // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 143–148.
4. Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С. Э. Аветисова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Фурсова А. Ж., Гусаревич О. Г., Гончар А. М. и др. Экстракт черники в профилактике макулярной дегенерации и катаракты у крыс OXYS // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 76–79.
6. Шабалина И. Г., Шалбуева Н. И., Дикалова А. Э. и др. Применение Миртилена Форте и Адрузена Цинко для фармакокоррекции нарушений функций митохондрий печени крыс OXYS с врожденной повышенной способностью к радикалообразованию // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 4. С. 34–36.
7. Bubenik G. A., Konturek S. J. Melatonin and aging: prospects for human treatment // J. Physiol. Pharmacol. 2011. Vol. 62. P. 13–19.
8. Chatteraj A., Liu T., Zhang L. S. et al. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2009. Vol. 10. P. 237–243.
9. Dotan Y., Pinchuk I., Lichtenberg D., Leshno M. Decision analysis supports the paradigm that indiscriminate supplementation of vitamin E does more harm than good // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. P. 1304–1309.
10. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis // Eye (Lond). 2008. Vol. 22. P. 751–760.
11. Feigl B. Age-related maculopathy in the light of ischaemia // Clin. exp. Optom. 2007. Vol. 90. P. 263–271.
12. Feigl B. Age-related maculopathy — linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis // Prog. Retin. Eye Res. 2009. Vol. 28. P. 63–86.
13. Johnson E. J. Age-related macular degeneration and antioxidant vitamins: recent findings // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2010. Vol. 13. P. 28–33.
14. Jung-Hynes B., Reiter R. J., Ahmad N. Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer // J. Pineal Res. 2010. Vol. 48. P. 9–19.
15. Kaur C., Foulds W. S., Ling E. A. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management // Prog. Retin. Eye Res. 2008. Vol. 27. P. 622–647.
16. Kolosova N. G., Shcheglova T. V., Sergeeva S. V., Loskutova L. V. Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated OXYS rats // Neurobiol. Aging. 2006. Vol. 27. P. 1289–1297.
17. Kolosova N. G., Stefanova N. A., Sergeeva S. V. OXYS rats: a prospective model for evaluation of antioxidant availability in prevention and therapy of accelerated aging and age-related cognitive decline // In: Handbook of cognitive aging: causes, processes and effects / Gariépy Q. and Ménard R., eds. NY: Nova Science Publishers, 2009. P. 47–82.
18. Kolosova N. G., Muraleva N. A., Zhdankina A. A. et al. Prevention of age-related macular degeneration-like retinopathy by rapamycin in rats // Amer. J. Pathol. 2012. Vol. 181. P. 472–477.
19. Korbolina E., Agafonova I., Sergeeva S. et al. Early-life hypoxia in the development of behavioral dysfunctions in accelerated-senescence OXYS rats and its correction with antioxidants // Adv. Geront. 2007. Vol. 20. № 3. P. 46.
20. Liang F., Godley B. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration // Experim. Eye Res. 2003. Vol. 76. P. 397–403.
21. Markovets A. M., Saprunova V. B., Zhdankina A. A. et al. Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // Aging (Albany NY). 2011. Vol. 3. P. 44–54.
22. Muraleva N. A., Sadovoi M. A., Kolosova N. G. Development of osteoporosis in prematurely aging OXYS rats // Adv. Geront. 2010. Vol. 23. P. 233–242.
23. Neroev V. V., Archipova M. M., Bakeeva L. E. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of aging program. 4. Age-related eye diseases. SkQ1 returns vision to blind animals // Biochemistry (Mosc). 2008. Vol. 73. P. 1317–1328.
24. Pennesi M. E., Neuringer M., Courtney R. J. Animal models of age related macular degeneration // Molec. Aspects Med. 2012. Vol. 33. P. 487–509.
25. Rastmanesh R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity // Med. Hypotheses. 2011. Vol. 76. P. 79–85.
26. Rosen R. B., Hu D. N., Chen M. et al. Effects of melatonin and its receptor antagonist on retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide damage // Molec. Vis. 2012. Vol. 18. P. 1640–1648.
27. Rumyantseva Y. V., Fursova A. Zh., Fedoseeva L. A., Kolosova N. G. Changes in physicochemical parameters and alpha-crystallin expression in the lens during cataract development in OXYS rats // Biochemistry (Mosc). 2008. Vol. 73. P. 1176–1182.
28. Saprunova V. B., Pilipenko D. I., Alexeevsky A. V. et al. Lipofuscin granule dynamics during the development of age-related macular degeneration // Biochemistry (Mosc). 2010. Vol. 75. P. 130–138.
29. Saprunova V. B., Lelekova M. A., Kolosova N. G., Bakeeva L. E. SkQ1 slows development of age-dependent destructive processes in retina and vascular layer of eyes of Wistar and OXYS rats // Biochemistry (Mosc). 2012. Vol. 77. P. 648–658.
30. Skulachev V. P., Anisimov V. N., Antonenko Y. N. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1787. P. 437–461.
31. Stefanova N. A., Fursova A. Zh., Kolosova N. G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 21. P. 479–491.
32. Stefanova N. A., Fursova A. Zh., Sarsenbaev K. N., Kolosova N. G. Effects of Cistanche deserticola on behavior and signs of cataract and retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // J. Ethnopharmacol. 2011. Vol. 138. P. 624–632.
33. Tosini G., Baba K., Hwang C. K., Iuvone P. M. Melatonin: An underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology // Exp. Eye Res. 2012. Vol. 103. P. 82–89.
34. Yi C., Pan X., Yan H. et al. Effects of melatonin in age-related macular degeneration // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 57. P. 384–392.
35. Zawilska J. B., Skene D. J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms // Pharmacol. Rep. 2009. Vol. 61. P. 383–410.
36. Zhdankina A., Fursova A. Zh., Logvinov S. V., Kolosova N. G. Clinical and Morphological Characteristics of Chorioretinal Degeneration in Early Aging OXYS Rats // Bull. exp. Biol. Med. 2008. Vol. 146. P. 455–458.

N. A. Stefanova¹, A. A. Zhdankina², A. Zh. Fursova^{1,3}, N. G. Kolosova¹

**POTENTIAL OF MELATONIN FOR PREVENTION OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION:
EXPERIMENTAL STUDY**

¹Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, 10 ul. Akad. Lavrentjeva, Novosibirsk 630090; e-mail: stefanovan@bionet.nsc.ru; ²Siberian State Medical University, 2 Moscovski Trakt, Tomsk 634050;

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130 ul. Nemirovicha-Danchenko, Novosibirsk 630087

Decline with age of the content of melatonin is considered as one of the leading mechanisms of aging and development of associated diseases, including age-related macular degeneration (AMD) — the disease, which becomes the most common cause of blindness and acuity of vision deterioration in elderly. The prospects of the use of melatonin in the prevention of AMD is being actively discussed, but as a rule on the basis of the results of the experiments on cells in retinal pigment epithelium (RPE). We showed previously that the senescence-accelerated OXYS rat is an adequate animal model of AMD, already used for identifying the relevant therapeutic targets. Here we have investigated the effect of Melatonin (Melaksen, 0,004 mg per kg — a dose equivalent to the recommended one for people) on the development of retinopathy similar to AMD in OXYS rats. Ophthalmoscopic examinations show that Melatonin supplementation decreased the incidence and severity of retinopathy and improved some (but not all) histological abnormalities associated with retinopathy. Thus, melatonin prevented the structural and functional changes in RPE cells, reduced the severity of microcirculatory disorders. Importantly, Melatonin prevented destruction of neurosensory cells, associative and gangliolar neurons in the retina. Taken together, our data suggest the therapeutic potential of Melatonin for treatment and prevention of AMD.

Key words: *melatonin, age-related macular degeneration, OXYS rats*

Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА В РАЗВИТИИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: gorsh@kursknet.ru

Для оценки патогенетического значения интерстициального фиброза в формировании миокардиальной дисфункции на фоне артериальной гипертензии при старении проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 84 пациентов (76 женщин и 8 мужчин), страдающих артериальной гипертензией (АГ) II стадии и 22 практически здоровых лиц пожилого возраста. Установлено, что выраженность миокардиального фиброза у пожилых больных с АГ, подтвержденная увеличением объемной фракции интерстициального коллагена, сопровождалась достоверным снижением концентрации предшественника матриксной металлопротеиназы-1 и повышением ее тканевого ингибитора. Прогрессирование миокардиальной дисфункции на фоне АГ от диастолического варианта к систолидиастолическому сопряжено с увеличением содержания экстрацеллюлярного матрикса и негативными изменениями сывороточных маркеров обмена коллагена, снижением индекса коллагенодеградации, толерантности к физической нагрузке, развитием прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования сердца.

Ключевые слова: старение, артериальная гипертензия, интерстициальный фиброз, миокардиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность

Патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) — одного из исходов сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на значительные успехи исследователей, полностью не раскрыт. В частности, четко не определено значение фиброзной перестройки экстрацеллюлярного матрикса сердечной мышцы в формировании миокардиальной дисфункции, развитии и прогрессировании ХСН. Ее распространенность повышается по мере увеличения календарного возраста пациентов, достигая 6–10 % у больных старше 60 лет [3, 6].

Инволютивные изменения сердца и сосудов сами по себе вызывают функциональные нарушения, латентно протекающие вплоть до присо-

единения сердечно-сосудистой патологии. Однако механизмы структурно-функциональной трансформации миокарда, ассоциированной с возрастом и предрасполагающей к развитию или манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, остаются малоизученными.

Старение индуцирует процесс образования фиброзной ткани, замещающей эффекторные клетки. Наибольшую интенсивность коллагеногенез приобретает после 50 лет, когда тканевая гипоксия, развившаяся вследствие микроциркуляторных нарушений и изменений нейрогуморальной регуляции, инициирует реакции эндогенного воспаления, апоптоза и пролиферации с исходом в фиброз. Его распространенность в пределах одного органа или системы определяет степень их функциональной недостаточности и дальнейший прогноз. Структурно-функциональная модификация сердца и сосудов обусловлена инволютивными изменениями и миокардиальным стрессом вследствие значимого увеличения пред- или постнагрузки, окислительного повреждения, нейрогуморальных сдвигов, вызывающих развитие гипертрофии и ремоделирование миокарда, формирование его дисфункции и ХСН.

Развитие и прогрессирование интерстициального фиброза в миокарде — ключевой процесс, подверженный влиянию многочисленных гуморальных факторов, среди которых ведущие роли играют альдостерон, способствующий пролиферации фибробластов и синтезу коллагеновых волокон, тканевый фактор роста, система матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и др. [2, 6]. Дисбаланс нейрогормональных факторов вызывает пролиферацию и/или апоптоз клеток, ремоделирование миокарда, предрасполагает к развитию ХСН [1]. Ее основными патогенетическими механизмами признаны регенеративно-пластические

изменения кардиомиоцитов и последующая их гибель путем некроза и/или апоптоза, сопряженные с нарушениями структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, избыточным накоплением коллагена в интерстициальной ткани [9] и формированием миокардиофиброза [11].

Инициации фиброобразования способствует дискоординация между ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатикоадреналовой системами [15]. На следующем этапе модификации внеклеточного матрикса развивается дисбаланс между процессами синтеза и деградации коллагена, который обусловлен нарушениями физиологического соотношения активности ферментативной системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИММП). Нарушения синергически-антагонистических взаимодействий указанных энзимов и их ингибиторов приводят к снижению эластичности и увеличению жесткости сердечной мышцы за счет преобладания в экстрацеллюлярном матриксе коллагена III типа над I типом и ремоделированию сердца [1]. Ремоделирование миокарда — адаптивная реакция на длительное воздействие артериальной гипертензии и других факторов, вызывающих изменения структуры кардиомиоцитов и внеклеточного пространства, проявляющегося непропорциональным интерстициальным фиброзом, приводящим к развитию дисфункции сердца [13, 15].

Среди многочисленных лабораторных биомаркеров ХСН выделяют маркеры нейрогуморальной активации (натрийуретические пептиды и др.), маркеры окислительного стресса, ремоделирования миокарда (ММП и их ингибиторы), воспаления (С-реактивный белок и др.) [7], однако их диагностическое и прогностическое значение до конца не определено.

Литературные сведения о распространенности дисфункции миокарда у пациентов старше 60 лет обширны. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) сохранена более чем у 60 % больных старше 60 лет с ХСН, у 47 % пациентов 66–75 лет с ХСН и у 64 % — старше 75 лет [8]. По данным National Heart Failure Project (2003), в США ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ встречается более чем у 50 % женщин старше 65 лет и у $1/3$ мужчин того же возраста.

Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) встречается в 50–90 % случаев и тесно коррелирует со степенью повышения АД, давностью заболевания и т. п. [16]. Однако вопрос о распространенности

диастолической дисфункции у практически здоровых лиц старшего возраста почти не освещен в научной литературе.

Значение миокардиофиброза в развитии систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, их сочетания в патогенезе ХСН гипертензивного генеза также четко не определено. Роль экстрацеллюлярного фиброзного замещения в формировании разных вариантов геометрического ремоделирования ЛЖ требует углубленного исследования в связи с высокой прогностической ценностью последнего в отношении исхода ХСН.

Интерстициальный миокардиофиброз — типовой процесс в патогенезе ХСН, длительность и интенсивность его формирования, этапность и распространенность различна в зависимости от этиологии и клинической формы сердечно-сосудистого заболевания (стенокардия напряжения или постинфарктный кардиосклероз, АГ).

Важное значение научных исследований в области гериатрической кардиологии придает поиску доступных методов диагностики и установлению маркеров миокардиального фиброза у больных с АГ для их последующего использования при оценке прогноза и эффективности проводимого патогенетического лечения. Золотым стандартом диагностики миокардиального фиброза в настоящее время признано определение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в миокарде [5]. В клинической практике вследствие опасности осложнений и малой доступности прямого инвазивного исследования ОФИК по результатам прижизненной биопсии миокарда для суждения о его величине применяют методики косвенной оценки, такие как расчетный способ определения ОФИК с помощью амплитудного анализа основных зубцов ЭКГ покоя в 12 отведениях и массы миокарда ЛЖ, рассчитанной по формуле Penn Convention (Devereux R. B.) по результатам эхо-КГ по формуле, предложенной J. Shirani и соавт. [13].

Исследование сывороточных маркеров обмена коллагена — один из наиболее доступных и информативных подходов к определению нарушений его трансформации в миокарде ЛЖ на фоне длительной системной гипертензии. Среди них — маркеры активности фибробластов: трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) — мощный стимулятор выработки коллагена, способствующий фенотипическому превращению фибробластов в миофибробласты; матриксная металлопротеиназа 1 (ММП-1) — представитель многочисленного семейства энзимов — металлопротеиназ, прини-

мающая участие в деградации коллагеновых нитей в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда, расщепляющая более 40 % коллагена, преимущественно 1-го, 2-го и 3-го типа [13]; маркеры угнетения деградации коллагена (ТИММП 1-го типа — ТИММП-1).

В современной научной литературе практически не встречаются сообщения об исследованиях, посвященных оценке объема экстрацеллюлярного матрикса в миокарде у больных старшего возраста с АГ, его отличий от интенсивности фиброобразования на фоне ишемически-некротических изменений в миокарде, мало изучено его влияние на формирование разных типов геометрического ремоделирования ЛЖ и миокардиальной дисфункции.

Целью исследования стала оценка патогенетического значения показателей, определяющих развитие интерстициального фиброза в формировании миокардиальной дисфункции на фоне АГ у больных старшего возраста.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование основной группы — 84 пациентов пожилого возраста (76 женщин и 8 мужчин), страдающих АГ II стадии (средний возраст — был равен $68,3 \pm 1,8$ года), и 22 практически здоровых человек в возрасте $67,6 \pm 2,6$ года, составивших контрольную группу, давших согласие на участие в исследовании. Длительность АГ у больных основной группы — $8,6 \pm 1,4$ года. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования.

Миокардиальную дисфункцию с определением её типа верифицировали эхо- и доплерокардиографическими методами с применением УЗ сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЭС ЛЖ), его конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры, рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО)

ЛЖ, массу миокарда левого желудочка и ее индекс (ИММ ЛЖ).

Систолическая функция ЛЖ оценена по показателям КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ударного объема сердца (УО) и минутного объема кровообращения (МОК), фракции выброса (ФВ) ЛЖ, рассчитываемой по методу Teicholtz, а также по фракции укорочения (ФУ) переднезаднего размера ЛЖ в систолу. Допплерографически проанализированы показатели, характеризующие трансмитральный диастолический поток: скорости раннего (VE) и позднего (VA) диастолического наполнения ЛЖ, их отношение (VE/VA), а также время изоволюмического расслабления (ИВР), позволяющие диагностировать диастолическую дисфункцию ЛЖ и ее тип.

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ устанавливали по классификации A. Ganau и соавт. (1992) в модификации R. V. Devereux, диагностировали эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (ЭГ ЛЖ), концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР ЛЖ) и концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГ ЛЖ) [Verdecchia P., 1997].

ЭКГ-исследование в 12 отведениях выполнено с помощью аппарата Fukuda Denshi (Япония).

В стандарт диагностики ХСН был включен тест 6-минутной ходьбы, представляющий собой функциональную пробу с привычным видом нагрузки, широкодоступный и хорошо воспроизводимый в амбулаторной практике [1]. По его результатам определяли ФК ХСН. Преодоленная дистанция от 425 до 550 м соответствовала I ФК ХСН; 301–425 м — II ФК, 300–150 м — III ФК ХСН, менее 150 м — IV ФК.

Оценка выраженности интерстициального миокардиального фиброза проведена путем сопоставления результатов разных методов исследования — расчета ОФИК по методике J. Shirani и соавт. [13] и определения концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена.

Содержание предшественника ММП-1 (Pro-MMP-1, R&D Systems, США), ТИММП-1 (eBioscience, США), ТФР-β1 (DRG, Германия) в сыворотке крови исследовали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на количественном определении исследуемого биологического субстрата человека с помощью его послыонного связывания со специфичными антителами.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен

с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Для оценки силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты и обсуждение

У всех лиц, включенных в исследование, определены концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена, рассчитаны показатели ОФИК (табл. 1).

Найдены достоверные отличия между группой практически здоровых и больных пожилого возраста с АГ, наиболее выраженные по уровню его сывороточных маркеров ТФР- β 1 и ТИММП-1 ($p < 0,01$). Значительное увеличение показателя ОФИК в группе пожилых больных с АГ косвенно свидетельствовало о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде, а сопутствующее ему низкое содержание неактивной формы ММП-1 подтвердило заключение иностранных исследователей, установивших, что накопление коллагена в экстрацеллюлярном матриксе индуцируется на фоне АГ воздействием разных нейрогуморальных факторов при снижении сывороточного уровня ММП-1 [14]. Компенсаторное снижение сывороточного уровня и активности ММП-1 при повышении АД способствует упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда [4].

Отрицательная корреляционная связь средней силы, установленная между сывороточными концентрациями PRO-ММП-1 и ТИММП-1 ($r = -0,42$, $p < 0,05$) в основной группе больных с АГ пожилого возраста, указывала на антагонизм между процессами синтеза и деградации коллагена, что созвучно результатам исследова-

ния В. А. Визира, И. Н. Волошиной [2], свидетельствующим, что активация ТИММП-1 инициирует гипертрофическую и гиперпластическую перестройку миокарда у больных с АГ II стадии.

По нашему мнению, определенную диагностическую и практическую значимость представляет расчет коэффициента соотношения концентраций предшественника ММП и её ингибитора ТИММП в сыворотке крови как взаимосвязанных элементов единой системы регуляции синтеза и деградации экстрацеллюлярного коллагеносодержащего матрикса. Его значение в контрольной группе составило $0,072 \pm 0,01$ у.е., а у больных с АГ — $0,015 \pm 0,001$ у.е. ($p < 0,001$).

Предложенный индекс коллагенодеградации позволяет количественно оценивать выраженность дисбаланса в системе ММП и их ингибитора, регулирующих синтез и деструкцию коллагеновых волокон в интерстициальной ткани миокарда. Корреляционный анализ выявил отрицательную связь средней силы между индексом коллагенодеградации и ОФИК ($r = -0,46$, $p < 0,05$), что подтверждает возможность использования отмеченного индекса для косвенной оценки интенсивности интерстициального фиброза и для определения прогностически благоприятных изменений структуры миокарда на фоне проводимого лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Исследование структурно-функциональных изменений сердца у практически здоровых стареющих людей позволяет оценить инволютивные сдвиги как вариант возрастной нормы.

Эхо- и доплерокардиографические характеристики больных пожилого возраста с АГ и практически здоровых лиц приведены в табл. 2.

Структурно-функциональные особенности сердца практически здоровых людей пожилого возраста в сравнении с практически здоровыми людьми 45–59-летнего возраста заключались в появлении

Таблица 1

Показатели ОФИК и сывороточных маркеров обмена коллагена у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и практически здоровых лиц

Группа	Показатели			
	ОФИК, %	ТФР- β 1, пг/мл	PRO- MMP-1, нг/мл	ТИММП-1, пг/мл
Основная, n=84	6,8 \pm 1,0	322,8 \pm 19,8	9,7 \pm 0,9	627,3 \pm 25,8
Контрольная, n=22	2,7 \pm 0,6	193,5 \pm 17,1	14,5 \pm 0,7	285,6 \pm 33,7
<i>p</i>	0,041	0,002	0,009	0,001

Таблица 2

Эхо- и доплерокардиографические показатели у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и практически здоровых людей

Показатель	Основная группа, n=84	Контрольная группа, n=22
КСР, см	3,25±0,1**	2,7±0,14
КДР, см	4,7±0,2	4,3±0,1
КСО ЛЖ, мл	46±4,2*	33±4,1
КДО ЛЖ, мл	108±5,2**	85,4±3,4
ТМЖП, см	1,35±0,03***	0,95±0,05
ТЭС ЛЖ, см	1,4±0,05***	0,9±0,03
УО, мл	40,1±3,4*	51,5±2,2
МОК, л/мин	3,1±0,6	4,5±0,2
ФВ, %	41,7±4,1*	59,2±4,9
ФУ, %	33,2±3,4	36±3,5
ИММ ЛЖ, г/м ²	127,2±4,5***	83,6±5,1
VE, м/с	0,68±0,07	0,85±0,06
VA, м/с	0,45±0,04	0,6±0,02
VE/VA	1,6±0,06	1,4±0,08
ИВР, мс	110,6±2,4	97,5±4,5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — различия с контрольной группой

Таблица 3

Геометрические модели сердца при разных видах миокардиальной дисфункции на фоне артериальной гипертензии у больных пожилого возраста

Вид дисфункции ЛЖ	Вариант геометрической модели сердца			
	НГ ЛЖ	ЭГ ЗС ЛЖ	КГ ЛЖ	КР ЛЖ
ДД ЛЖ	16	8	36	14
СД ЛЖ+ДД ЛЖ	—	4	2	4

тенденции к снижению величин УО, МОК и повышению КСР, КДР и КСО, КДО ЛЖ.

По большинству эхо- и доплерокардиографических показателей между пациентами контрольной

группы и больными пожилого возраста с АГ найдены достоверные различия, наиболее выраженные по уровню КДО ЛЖ ($p < 0,01$), ТМЖП ($p < 0,001$), ТЭС ЛЖ ($p < 0,001$) и скорости раннего диастолического наполнения, указывающие на ведущую роль диастолической дисфункции миокарда в прогрессировании патологических изменений на фоне ХСН.

Нормальная геометрия миокарда (НГ ЛЖ) в группе больных пожилого возраста с АГ установлена у 16 человек. Преимущественным вариантом геометрической модели сердца служила КГ ЛЖ, выявленная у 38, ЭГ ЛЖ — у 12, КР ЛЖ — у 18 больных.

Диагностика дисфункции ЛЖ и её вида имеет важное клиническое и прогностическое значение для больных с ХСН. Диастолическая миокардиальная дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ), как изолированная, так и в сочетании с систолической (СД ЛЖ), диагностирована у 86 % больных, обусловлена гипертрофией и повышением жесткости миокарда вследствие фиброзного замещения функционально активных кардиомиоцитов. Соотношение разных геометрических моделей сердца и вида миокардиальной дисфункции представлено в табл. 3.

Сопряженность вида ремоделирования миокарда и миокардиальной дисфункции у больных пожилого возраста с АГ подтверждена с помощью критерия $\chi^2 = 10,8$; $p < 0,05$.

Для определения роли интерстициального фиброобразования в развитии миокардиальной дисфункции проведено исследование величины ОФИК и содержания продуктов синтеза и деградации коллагена в сыворотке крови у пожилых пациентов при разных видах миокардиальной дисфункции, развившейся на фоне АГ (табл. 4).

У пожилых людей контрольной группы, не имевших инструментальных признаков миокардиальной дисфункции, установлена низкая степень

Таблица 4

Показатели ОФИК и сывороточных маркеров обмена коллагена у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией при разных видах миокардиальной дисфункции (МД)

№ п/п	Группа	Показатели				
		ОФИК, %	ТФР-β1, пг/мл	PRO-ММП-1, нг/мл	ТИММП-1, пг/мл	Индекс коллагенодеградации, у.е.
1	Лица без признаков МД, n=22	2,7±0,6	193,5±17,1	14,5±0,7	285,6±33,7	0,07±0,015
2	Пациенты с ДД ЛЖ, n=72	4,9±0,8	272,4±12,4	11,6±1,2	577±21,4	0,042±0,01
3	Пациенты с СД ЛЖ+ДД ЛЖ, n=12	8,2±1,0	354,8±19,8	8,2±0,9	738±22,6	0,022±0,01
	p	$p_{1-3}=0,002$	$p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,001$	$p_{2-3}=0,0042$	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,006$	$p_{1-3}=0,003$

интерстициального фиброзного замещения. Их показатель ОФИК — $2,7 \pm 0,6$ % достоверно ниже аналогичного у больных с изолированной ДД ЛЖ — $4,9 \pm 0,8$ % и сочетанной формой миокардиальной дисфункции — $8,2 \pm 1,0$ % ($\rho < 0,001$), что подтверждает гипотезу о прогрессировании дисфункции миокарда на фоне негативных изменений экстрацеллюлярного матрикса.

Оценка пролиферативной активности фибробластов по уровню ТФР- $\beta 1$, способствующего их трансформации в миофибробласты, выявила его максимально высокую концентрацию в сыворотке крови у больных с сочетанной миокардиальной дисфункцией — $354,8 \pm 14,8$ пг/мл по сравнению с его значением у практически здоровых лиц — $193,5 \pm 17,1$ пг/мл ($\rho = 0,0002$).

Несомненную практическую ценность в оценке прогноза течения ХСН имеет толерантность к физической нагрузке у больных с АГ и разным типом миокардиальной дисфункции. Наиболее высокая устойчивость сердечно-сосудистой системы к условиям функционального напряжения, соответствующая I ФК ХСН, при величине дистанции, пройденной за 6 мин, — $446 \pm 22,4$ м — установлена у 44 больных с АГ с признаками изолированной ДД ЛЖ; II ФК ХСН — $341 \pm 26,2$ м — у 26 пациентов ($\rho < 0,01$). Низкие показатели теста 6-минутной ходьбы, соответствующие уровню III ФК ХСН — $262,8 \pm 11,9$ м, определены у двух больных с выраженными признаками ДД ЛЖ и у 12 — с комбинированной миокардиальной дисфункцией ($\rho < 0,05$).

Повышенное содержание фиброзной ткани в интерстиции миокарда негативно сказывалось на его функциональных возможностях, о чем свидетельствовали отрицательные корреляции между концентрацией ОФИК и результатами теста 6-минутной ходьбы: у пациентов с ДД ЛЖ они оказались слабыми ($r = -0,32$, $\rho = 0,04$), их усиление отмечено по мере прогрессирования функциональных нарушений, достигая у больных с АГ и сочетанной формой миокардиальной дисфункции средней силы ($r = -0,48$, $\rho = 0,04$).

Антагонистические отношения между уровнем предшественника ММП-1, активирующей деградацию коллагена в процессе фиброобразования, и его ингибитора — ТИММП-1 [10] подтвердились их разнонаправленными изменениями по мере повышения ФК ХСН: наибольшие значения PRO-ММП-1 ($18,6 \pm 1,4$ нг/мл) и наименьшие ТИММП-1 ($577 \pm 11,4$ пг/мл) отмечены у пациентов с I ФК, а у больных с III ФК — их

обратное соотношение — $10,2 \pm 0,9$ нг/мл и $748 \pm 17,6$ пг/мл.

При отсутствии признаков миокардиальной дисфункции корреляции между значениями PRO-ММП-1 и ТИММП-1 и ОФИК оказались слабыми ($r = -0,22$, $\rho < 0,1$ и $r = 0,28$, $\rho < 0,1$); при изолированной ДД ЛЖ они достигли значений среднего уровня ($r = -0,34$, $\rho < 0,05$ и $r = 0,38$, $\rho < 0,01$), а присоединение СД ЛЖ способствовало их усилению ($r = -0,44$, $\rho < 0,01$ и $r = 0,4$, $\rho < 0,01$).

Важное практическое и прогностическое значение имеет установление корреляций между сывороточными маркерами обмена коллагена и его интерстициальной фракцией в миокарде. Между индивидуальными значениями циркулирующего ТФР- $\beta 1$ и показателями ОФИК найдена прямая корреляционная зависимость, отражающая выраженность миокардиального фиброза, у больных с АГ со II ($r = 0,45$, $\rho < 0,05$) и III ФК ХСН ($r = 0,52$, $\rho < 0,05$). Особенности структурно-гуморальных взаимоотношений в развитии процессов фиброобразования в органах-мишенях на фоне гипертензивных изменений подтверждают исследование М. С. Peterson [12], установившего прямые корреляционные связи между содержанием циркулирующего ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови и выраженностью миокардиального фиброза.

Выявление маркеров замещения миокардиальных клеток фиброзной тканью, которым отводится ключевое значение в избыточной коллагенизации миокарда и повышении его жесткости, развитии миокардиальной дисфункции, важно в определении функционального класса ХСН.

Таким образом, комплексная оценка выраженности интерстициального миокардиального фиброза и миокардиальной дисфункции по показателям объемной фракции интерстициального коллагена и сывороточных маркеров его обмена в сопоставлении с результатами эхо-, доплерокардиографического исследований и уровнем толерантности к физической нагрузке позволяет прогнозировать прогрессирование ХСН у больных старшего возраста с АГ.

Выводы

Формирование и прогрессирование миокардиальной дисфункции гипертензивного генеза на фоне старения сопровождается активацией коллагеносинтеза и угнетением коллагенолиза в экстрацеллюлярном матриксе миокарда.

Комплексная оценка объемной фракции интерстициального коллагена и сывороточных маркеров его обмена — ТФР- β 1, PRO-ММП-1 и ТИММП-1 позволяет с высокой достоверностью судить о степени выраженности миокардиального фиброза.

Интенсивность процессов фиброобразования, вариант гипертензивного ремоделирования сердца, вызывающие развитие и усугубляющие течение миокардиальной дисфункции, определяют тяжесть хронической сердечной недостаточности и могут служить достоверными прогностическими маркерами ее исходов.

Литература

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность М.: Гэотар-Медиа, 2006.
2. Визир В. А., Волошина И. Н. Взаимосвязь плазменных маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса и поражения органов-мишеней при гипертонической болезни // Укр. кардиол. журн. 2011. № 11. С. 24–30.
3. Горохова С. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. 2002. № 2. С. 23–26.
4. Ковалева О. Н., Колосов Е. В. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардиол. журн. 2005. № 3. С. 96–100.
5. Копица Н. П., Белая Н. В., Титаренко Н. В. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией // Арт. гипертензия. 2008. № 2 (2). С. 32–37.
6. Мартынов А. И., Остроумова О. Д., Мамаев В. И. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста // Клин. мед. 1999. № 8. С. 36–41.
7. Харченко Е. П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. 2012. № 3. С. 53–64.
8. Шарошина И. А., Сидоренко Б. А., Конев Ю. В. и др. Течение, прогноз и медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у больных с нормальной систолической функцией левого желудочка // Рос. кардиол. журн. 2003. № 6. С. 89–95.
9. Berk V. C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // J. clin. Invest. 2007. Vol. 117. № 3. P. 568–575.
10. Creemers E. E., Cleutjens J. P., Smits J. F., Daemen M. J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction // Circulat. Res. 2001. Vol. 89. P. 201–210.
11. Lindsay M. M., Maxwell P., Dunn F. G. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension // Hypertension. 2002. Vol. 40. P. 136–141.
12. Peterson M. C. Circulating transforming growth factor beta: a partial molecular explanation for associations between hypertension, diabetes, obesity, smoking and human disease involving fibrosis // Med. Sci. Monit. 2005. Vol. 11. № 7. P. 229–232.
13. Shirani J., Pick R., Quo Y. Usefulness of the electrocardiogram and echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure // Amer. J. Cardiol. 1992. Vol. 69. P. 1502–1503.
14. Spinale F. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart // Circulat. Res. 2002. Vol. 90. № 5. P. 520–530.
15. Weber K. T. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 2488–2492.
16. Working Group Report How to diagnose diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure // Europ. Heart J. 1998. Vol. 19. P. 990–1003.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 130–136

N. V. Medvedev, N. K. Gorshunova

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF INTERSTITIAL FIBROSIS IN DEVELOPMENT MYOCARDIAL DYSFUNCTION AND CHRONIC HEART FAILURE IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Kursk State Medical University, 3 ul. K. Marxa, Kursk 305041; e-mail: gorsh@kursknet.ru

To estimate the pathogenetic significance of interstitial fibrosis in development myocardial dysfunction in elderly patients with arterial hypertension the complex investigation of 84 patients (76 women and 8 men), suffering from arterial hypertension (AH) II stage and practically healthy 22 persons of advanced age was spent. It is established, that expressiveness of myocardial fibrosis in the elderly patients with AH, confirmed by an increase of volume fraction of interstitial collagen was accompanied by authentic change of serous level markers of its exchange: decrease in concentration of the matrix metalloproteinase-1 predecessor and increase its inhibitor. Progressing of myocardial dysfunction from diastolic variant to systolic-diastolic one is interfaced to maintenance increase of extracellular matrix and its negative changes of serous markers, decrease of index collagen degradation, tolerance to physical activity, development forecasting adverse variants of heart remodelling.

Key words: aging, arterial hypertension, interstitial fibrosis, myocardial dysfunction, chronic heart failure

В. В. Голдобин¹, Е. Г. Клочева¹, Т. В. Вавилова¹, О. В. Сироткина^{1,2}, А. Б. Ласковец¹

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; e-mail: vgoldobin@inbox.ru; ² Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова, 188300 Ленинградская обл., Гатчина, Орлова роща

Представлены результаты клинических данных и показателей тромбоцитарного гемостаза у пожилых пациентов с атеротромботическим и лакунарным инсультом. Установлено, что у данной категории больных наблюдается активация тромбоцитов в виде увеличения экспрессии Р-селектина в ответ на стимуляцию АДФ при проточной цитометрии. Методика стандартной агрегометрии оказалась неинформативной для оценки активации тромбоцитов. Экспрессия рецепторов к фактору Виллебранда может иметь прогностическое значение для течения острого периода. Выявлена более высокая экспрессия рецепторов к фибриногену на тромбоците у женщин, перенесших инсульт, чем у мужчин.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромбоциты, агрегация, Р-селектин, рецепторы к фибриногену, тромбоцитарный гликопротеин 1ba

Ишемический церебральный инсульт является важной медико-социальной проблемой, о чем свидетельствуют высокие показатели инвалидизации и летальности [1]. У лиц пожилого возраста наблюдается увеличение частоты развития первичного ишемического инсульта (ИИ). В когортных исследованиях было показано развитие инсульта у 2 % лиц 45–64 лет, у 8 % лиц 64–74 лет и у 11 % лиц 75 лет и более [18]. До настоящего времени механизмы развития ИИ окончательно не ясны. Определяющую роль в патогенезе некардиоэмболического инсульта играет взаимодействие тромбоцитов с эндотелиоцитами сосудистой стенки [3]. Важной составляющей вторичной профилактики основных вариантов некардиоэмболического ИИ (атеротромботического и лакунарного) является назначение антитромбоцитарных препаратов. Однако на современном этапе профилактики эффективность антиагрегантной терапии составляет 25 % [5], повторный ИИ развивается в течение

пяти лет у 16–42 % больных [2, 5], что указывает на необходимость определения особенностей терапии для различных групп пациентов.

Гендерными особенностями ИИ являются возникновение заболевания у женщин в более позднем возрасте, тяжелое течение инсульта и менее благоприятный, чем у мужчин, прогноз [6, 19].

В ретроспективном метаанализе вторичной профилактики инсульта было показано, что у женщин в постменопаузе эффективность подавления агрегации тромбоцитов меньше, чем у мужчин соответствующего возраста [11]. Теоретически это может способствовать тяжелому течению инсульта у женщин и указывать на необходимость агрессивной антиагрегантной терапии [16]. В менопаузном возрасте у женщин наблюдали снижение порога активации тромбоцитов вследствие увеличения экспрессии на их поверхности молекул адгезии и CD40, что связывали с недостаточной стимуляцией тромбоцитарных рецепторов к эстрогену [17]. В клинко-фармакологических исследованиях было выявлено уменьшение частоты ИИ у женщин, но не у мужчин, принимающих ацетилсалициловую кислоту для первичной профилактики [7]. Однако эффективность вторичной профилактики ИИ ацетилсалициловой кислотой не отличалась у мужчин и женщин. В то же время, гендерные и возрастные особенности состояния тромбоцитов у больных в острой стадии ИИ в настоящее время изучены недостаточно. В доступной литературе мы не встретили данных о параметрах тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста с атеротромботическим и лакунарным инсультом.

Целью исследования являлось изучение клинических данных и показателей тромбоцитарного

гемостаза у пациентов пожилого возраста, перенесших некардиоэмболический ИИ.

Материалы и методы

Были обследованы 35 пациентов в возрасте $66,3 \pm 3,9$ года (основная группа) и 13 здоровых лиц в возрасте $63,6 \pm 5,2$ года (контрольная группа). Набор пациентов проводили в клинике нервных болезней СЗГМУ им. И. И. Мечникова и ангионеврологическом отделении Городской больницы Святой Преподобномученицы Елизаветы.

Критерием включения являлось наличие ИИ в остром периоде, подтвержденного при КТ или МРТ головного мозга.

Критериями исключения были постоянный прием антикоагулянтных препаратов, наличие острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, фибрилляции предсердий, острой сердечной недостаточности выше II стадии по НИНА, пороков клапанов сердца, анамнестические данные о проведении коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования, ангиопластики брахиоцефальных артерий, каротидной эндартерэктомии, протезирования клапанов сердца. В исследование не включали пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями головного мозга (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, опухоли); заболеваниями системы крови (полицитемия, идиопатическая тромбоцитемия, тромбоцитопения, тромбастения); с хронической почечной недостаточностью и проведением гемодиализа, а также постоянно принимающих антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Для сравнения клинических и гемореологических показателей по гендерному признаку было

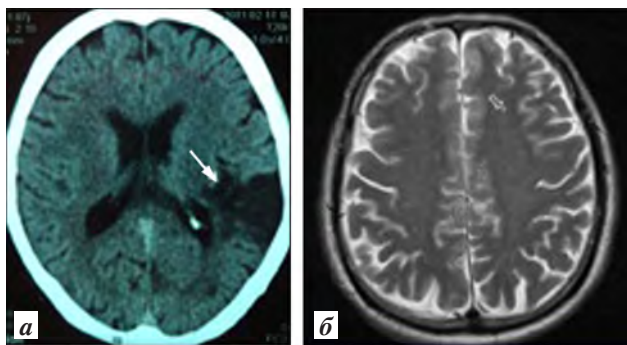


Рис. 1. КТ головного мозга пациента Р. с атеротромботическим инсультом (а) и МРТ головного мозга пациента У. с лакунарным инсультом (в); стрелкой указаны очаги ишемического инсульта

выделено две группы: 1-я — 21 мужчина в возрасте $66,8 \pm 3,2$ года, 2-я — 14 женщин в возрасте $65,5 \pm 4,8$ года. Комплексное обследование включало клинико-неврологическое, инструментальное и лабораторное исследования. На каждого больного заполняли специально разработанную карту.

Неврологический осмотр выполняли по стандартной методике. Проводили оценку состояния пациентов на момент поступления и при выписке по общепринятым шкалам в баллах: шкале инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS), которая характеризует основные нарушения при церебральном инсульте [8, 10], и шкале Ранкина, которая оценивает степень инвалидизации в повседневной жизни [9].

КТ или МРТ головного мозга проводили всем больным на 2–5-й день от развития заболевания для верификации очага ишемии в веществе мозга, оценки его локализации и размеров. На рис. 1 представлены примеры КТ и МРТ головного мозга у пациентов с атеротромботическим и лакунарным инсультом.

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови при поступлении и на 10-й день от развития ИИ, а также АДФ-индуцированную агрегатометрию и проточную цитометрию на 10-й день от развития инсульта. Венозную кровь забирали в утреннее время натощак. В условиях процедурного кабинета под венозным жгутом проводили венепункцию локтевой вены иглой 21G со свободным током крови через вакутейнер в вакуумные полипропиленовые пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта K_2 и K_3 соль этинилдиаминтетрауксусной кислоты (для гематологического анализа) и 3,8 % цитрата натрия (для агрегатометрии и проточной цитометрии). Выполнение клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов осуществляли кондуктометрическим методом на автоматических гематологических анализаторах «Beckman Coulter LH 500» и «MaxM» (США). Показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) рассчитывали прибором автоматически из гистограммы тромбоцитов.

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом на агрегометре «SOLAR» (Беларусь). Концентрация индуктора составляла 2,5 мкМ, 5 мкМ (АДФ производства «Sigma-Aldrich», США). Результат оценивали по изменению степени светопропускания в точке максимума, а также по скорости агрегации через 30 с после добавления АДФ. Перед исследованием на проточном цитометре прово-

дили центрифугирование полученной крови при 1500 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре для получения плазмы, богатой тромбоцитами (БТП). Плазму, обедненную тромбоцитами (ОТП), получали путем центрифугирования БТП при 3000 об/мин в течение 15 мин. ОТП использовали для разведения БТП до 300 000 кл/мкл, если это было необходимо, а также калибровки агрегометра на уровень $T=100\%$. Содержание $GP\ IIb/IIIa$ и $GP\ Iba$ на поверхности тромбоцитов, а также число клеток, экспрессирующих P -селектин, определяли на проточном цитометре «СУТОМИС FC 500» («Beckman Coulter», США). Использовали флюоресцентно меченые моноклональные антитела $CD61-FITC$, $CD62P-PE$ (Beckman Coulter, США) и $VM16d-FITC$ (Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, РФ). Количество $GP\ IIb/IIIa$ и $GP\ Iba$ на поверхности тромбоцитов до и после индукции 10 мкМ АДФ оценивали по показателю средней интенсивности флюоресценции. Экспрессию P -селектина на поверхности тромбоцитов оценивали как долю клеток, меченных $CD62P-PE$ до и после индукции 10 мкМ АДФ. Математически рассчитывали параметры:

- 1) $\Delta GP\ IIb/IIIa$, который показывает увеличение доли рецепторов $GP\ IIb/IIIa$ на поверхности тромбоцитов после индукции АДФ;
- 2) ΔP -селектина, показывающего увеличение доли тромбоцитов, экспрессирующих P -селектин после индукции АДФ.

Молекулярно-генетическое исследование включало выявление точечной мутации гена тромбоцитарного гликопротеида Iba , локализованного в 13 локусе короткого плеча 17 хромосомы ($c.3550C>T$ — замена C на T в 3550 позиции). Наличие данной миссенс мутации приводит к замене триптофана на метионин в 145 положении аминокислотной последовательности белка ($Thr145Met$), в результате чего изменяется функциональная активность рецептора к фактору Виллебранда, что предрасполагает к тромбообразованию и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний почти в 3 раза [13].

ДНК выделяли из лейкоцитов крови стандартным фенол-хлороформным методом. Лизис клеток проводили по методу Канкеля с использованием реактивов фирмы «Хеликон» (Россия). Выход ДНК составлял 40–50 мкг ДНК из 500 мкл цельной крови. Для идентификации однонуклеотидных замен использовали амплификацию соответствующего участка гена методом ПЦР с последующим

рестрикционным анализом. Амплификацию проводили на амплификаторе «Терцик» (термостат программируемый четырехканальный для проведения ПЦР-анализа ТП4-ПЦР-01 — «Терцик» ТУ 9452-001-46482062-98, НПФ «ДНК-Технология», Россия) при помощи термостабильной высокопроцессивной рекомбинантной Taq ДНК полимеразы фирмы «Fermentas» (Литва). В результате реакции получали фрагмент 587 полинуклеотидов, который подвергали ферментативному расщеплению с помощью рестриктазы $Hin1I$ (1 ед.) в рестрикционном буфере. Продукт рестрикционного анализа электрофоретически разделяли при 30 мА (150 В) в полиакриламидном геле в трис-боратном буфере. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. В случае нормального аллельного варианта (Thr) определялись фрагменты 270 полинуклеотидов, 201 полинуклеотида и 1163 полинуклеотидов, при мутации образуются фрагменты 386 полинуклеотидов и 201 полинуклеотида (Met).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 6,0 for Windows (StatSoft Inc.). Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — одно стандартное отклонение. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро—Уилка. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали параметрические (t -Стьюдента для независимых выборок; t -Стьюдента для связанных выборок) или непараметрические (χ^2 , Манна—Уитни, Вилкоксона) критерии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные клинические проявления ИИ у обследованных пациентов представлены на рис. 2. Достоверного различия частоты встречаемости выявленных синдромов у мужчин и женщин не наблюдали ($p > 0,05$).

Значения NIHSS и шкалы Ранкина в 1-й и 2-й группах при поступлении и при выписке представлены в табл. 1. Достоверного различия тяжести состояния у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено не было ($p > 0,05$). Указанные данные согласуются с точкой зрения об отсутствии значимого различия тяжести течения инсульта у мужчин и женщин сходного возраста [20]. Наблюдали достоверное уменьшение показателей клинических шкал при

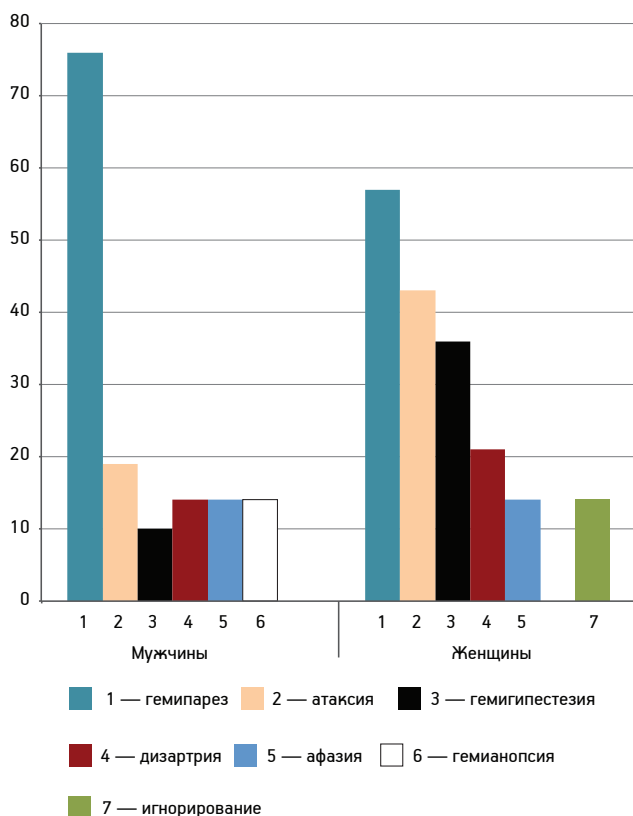


Рис. 2. Основные клинические проявления ишемического инсульта в основной группе

выписке ($p < 0,05$), что свидетельствовало о благоприятном течении ИИ у обследованных пациентов.

Исходно наблюдали большее значение MPV у женщин, чем у мужчин (табл. 2). В течение первых 10 сут заболевания было выявлено снижение MPV в обеих группах ($p < 0,05$), что свидетельствовало об уменьшении размеров тромбоцитов. MPV рассматривают как один из маркеров функционального исхода ИИ. Снижение данного показателя в динамике заболевания может указывать на благоприятный прогноз инсульта у обследованных пациентов [15].

Исследование агрегации тромбоцитов показало более высокие значения степени агрегации при сти-

муляции 2,5 и 5 мкмоль АДФ у здоровых лиц по сравнению с основной группой (табл. 3).

Полученные данные могут быть связаны с влиянием постоянно проводимой антиагрегантной терапии в основной группе, изменяющей взаимодействие тромбоцита с индуктором агрегации.

Степень агрегации тромбоцитов при стимуляции 2,5 мкмоль АДФ в 1-й группе составила $52,5 \pm 20,8$, во 2-й — $56,7 \pm 19,2\%$; скорость агрегации была, соответственно, $22,8 \pm 8,7$ и $24,9 \pm 9,9\%$ /мин. При стимуляции 5 мкмоль АДФ степень агрегации в 1-й группе была равна $64,1 \pm 19,0$, во 2-й — $66,1 \pm 21,0\%$; скорость агрегации составила, соответственно, $27,1 \pm 9,9$ и $26,2 \pm 10,3\%$ /мин. Достоверных различий агрегометрических данных у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатели экспрессии тромбоцитами P -селектина приведены в табл. 4. Наблюдали достоверно более высокое количество тромбоцитов, экспрессирующих P -селектин после стимуляции АДФ, в основной группе по сравнению с контрольной. Экспрессия P -селектина является специфическим маркером активации тромбоцита, отражающим его конформационные изменения, поскольку в неактивированном состоянии P -селектин депонирован в α -гранулах тромбоцита [14]. Выявление активации тромбоцитов у пациентов с ИИ по сравнению с контрольной группой при проточной цитометрии может свидетельствовать о предпочтительности данного метода по сравнению со стандартной агрегометрией. Достоверного различия показателей экспрессии P -селектина у мужчин и у женщин выявлено не было ($p > 0,05$).

В табл. 5 представлены результаты проточной цитометрии (в единицах интенсивности флуоресценции) с определением экспрессии рецепторов $Pb/IIIa$ на поверхности тромбоцита. Известно, что до 80 % рецепторов $Pb/IIIa$ равномерно распределены на мембране тромбоцитов, остальные 20 % находятся на мембране канальцевой системы «внутри тромбоцита» [4]. У пациентов с ИИ наблюдали более высокое значение Δ , чем в контрольной группе, что свидетельствовало о большей экспрессии рецепторов к фибриногену у них.

Сравнение уровней экспрессии рецепторов $Pb/IIIa$ на поверхности тромбоцита выявило большие значения во 2-й группе ($p < 0,05$) как до, так и после стимуляции АДФ (табл. 6), что указывало на большую экспрессию рецепторов к фибриногену у женщин. Полученные результаты согласуются с данными литературы о большем связывании фи-

Таблица 1

Значения клинических шкал у пациентов с разными вариантами ишемического инсульта

Группа	NIHSS, балл		Шкала Ранкина, балл	
	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке
1-я	$6,5 \pm 3,0$	$3,4 \pm 2,3$	$2,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,8$
2-я	$6,4 \pm 3,6$	$2,5 \pm 1,4$	$2,7 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,5$

Таблица 2

Тромбоцитарные показатели гемограммы у обследуемых с ишемическим инсультом

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	на 10-й день	исходно	на 10-й день
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	220,4 \pm 46,8	224,8 \pm 51,3	244,7 \pm 59,1	221,9 \pm 56,9
MPV, фл	9,9 \pm 0,9*	8,6 \pm 1,0	10,6 \pm 1,1*	9,1 \pm 0,9

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: * $p < 0,05$

Таблица 3

Агрегометрические показатели у обследуемых с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Индуктор агрегации	Пациенты с инсультом		Контрольная группа	
	степень, %	скорость, %/мин	степень, %	скорость, %/мин
2,5 мкмоль АДФ	54,1 \pm 20,0*	23,7 \pm 9,1	85,3 \pm 28,1*	29,8 \pm 14,1
5 мкмоль АДФ	64,9 \pm 19,6*	26,7 \pm 10,0	83,8 \pm 23,7*	32,8 \pm 14,9

Таблица 4

Экспрессия P-селектина на тромбоцитах в обследуемых группах

Группа	Тромбоциты, экспрессирующие P-селектин, %		
	базальный уровень	стимулированный АДФ	Δ
Основная	6,0 \pm 5,7	36,1 \pm 17,9*	82,4 \pm 14,3
Контрольная	4,4 \pm 4,5	24,1 \pm 12,8*	77,6 \pm 18,6

Таблица 5

Количество рецепторов Pb/Pa на тромбоцитах в сравниваемых группах

Группа	Интенсивность флюоресценции		
	базальная	стимулированная АДФ	Δ , %
Основная	7,4 \pm 1,4	8,2 \pm 1,9	12,4 \pm 5,0*
Контрольная	7,5 \pm 1,5	8,3 \pm 2,3	8,4 \pm 6,9*

Таблица 6

Экспрессия рецепторов к фибриногену на тромбоците

Группа	Интенсивность флюоресценции		
	базальная	стимулированная АДФ	Δ , %
1-я	7,0 \pm 1,2*	7,7 \pm 1,8*	13,0 \pm 5,0
2-я	8,0 \pm 1,5*	9,0 \pm 1,7*	11,5 \pm 4,2

фактору Виллебранда на поверхности тромбоцита у мужчин.

Во 2-й группе наблюдали прямую достоверную ($r=0,729$; $\rho=0,007$) корреляцию возраста с $\Delta \text{Pb}/\text{Pa}$, что указывало на большую выраженность АДФ-индуцированной активации рецепторов к фибриногену у пациенток старшего возраста.

бриногена тромбоцитами под воздействием АДФ у женщин по сравнению с мужчинами [12].

Показатель экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда в основной группе составил $4,3 \pm 2,5$, в контрольной — $4,9 \pm 1,2$, достоверного различия выявлено не было ($\rho > 0,05$). Экспрессия рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците в 1-й группе была $4,6 \pm 2,9$, во 2-й — $3,8 \pm 1,5$, значимого различия выявлено не было ($\rho > 0,05$).

Гетерозиготное носительство мутантной аллели $c.3550C > T$ наблюдали у 9 (аллельная частота 12,9%) пациентов с инсультом и одного (3,8%) обследуемого контрольной группы, достоверного различия не было ($\rho > 0,05$). В 1-й группе мутантную аллель выявили у 4 (9,5%) пациентов, во 2-й — у 5 (17,9%) больных, значимого различия не наблюдали ($\rho > 0,05$).

В основной группе наблюдали прямую достоверную корреляцию ($r=0,504$; $\rho=0,009$) балла NIHSS при выписке с экспрессией рецепторов Iba на тромбоците, что указывало на худшее восстановление пациентов с более высокой экспрессией рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците. В доступной литературе мы не встретили данных об экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците у пациентов с некардиоэмболическим инсультом. Тромбообразование определяется взаимодействием фактора Виллебранда со специфическими рецепторами клеток крови, в первую очередь тромбоцитов, и образованием комплекса фактор Виллебранда — рецептор к фактору Виллебранда — IX–V. Перспективным направлением терапии у данных пациентов могут стать препараты, направленные на блокаду рецептора к фактору Виллебранда или комплекса фактор Виллебранда — рецептор к фактору Виллебранда.

В 1-й группе выявлена прямая значимая ($r=0,481$; $\rho=0,027$) связь возраста с экспрессией рецепторов Iba , что может свидетельствовать об увеличении с возрастом экспрессии рецепторов к

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов пожилого возраста с некардиоэмболическим ишемическим инсультом наблюдается активация тромбоцитарного звена гемостаза. Стандартная агрегометрия недостаточно информативна для оценки активации тромбоцитов у данных больных. У женщин экспрессия рецепторов к фибриногену на поверхности тромбоцита более выражена, чем у мужчин. Прогностическое значение для течения острого периода инсульта у пациентов пожилого возраста с некардиоэмболическим ишемическим инсультом может иметь экспрессия рецептора к фактору Виллебранда.

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврол. и психиатр. (Прилож. Инсульт). 2003. С. 4–9.
2. Суслина З. А., Пирадов М. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Мед. книга, 2005.
4. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2000.
5. *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient // *Brit. med. J.* 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.
6. Arnold M., Halpern M., Meier N. et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. № 10. P. 1503–1507.
7. Berger J. S., Roncagliani M. C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // *J. A.M. A.* 2006. Vol. 295. № 3. P. 306–313.
8. Biller J., Love B., Marsh III E. et al. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke // *Stroke.* 1990. Vol. 21. № 7. P. 1008–1012.
9. Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke // *Stroke.* 1988. Vol. 19. № 12. P. 1497–1500.
10. Brott T., Adams H. P., Olinger C. P. et al. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.* 1989. Vol. 20. № 7. P. 864–870.
11. Cavallari L. H., Helgason C. M., Brace L. D. et al. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 5. P. 812–817.
12. Faraday N., Goldschmidt-Clermont P. J., Bray P. F. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77. № 4. P. 748–754.
13. Gonzalez-Conejero R., Lozano M. L., Rivera J. et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease // *Blood.* 1998. Vol. 92. № 8. P. 2771–2776.
14. Harrison P., Cramer E. M. Platelet α -granules // *Blood Rev.* 1993. Vol. 7. № 1. P. 52–62.
15. Mayda-Domac F., Misirli H., Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 66–72.
16. Meyer D. M., Eastwood J. A., Compton M. P. et al. Sex differences in antiplatelet response in ischemic stroke // *Womens Hlth. (Lond Engl).* 2011. Vol. 7. № 4. P. 465–474.
17. Miller V. M., Jayachandran M., Hashimoto K. et al. Estrogen, inflammation, and platelet phenotype // *Gend. Med.* 2008. № 5 (Suppl. A). P. S91–S102.
18. Pleis J. R., Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey, 2006. National Center for Health Statistics // *Vital Hlth Stat.* 2007. № 235. P. 1–153.
19. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2011. Vol. 123. № 4. E18–E209.
20. Turtzo L. C., McCullough L. D. Sex differences in stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 26. № 5. P. 462–474.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 137–142

V. V. Goldobin¹, E. G. Klocheva¹, T. V. Vavilova¹, O. V. Sirotkina^{1,2}, A. B. Laskovets¹

GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL AND HEMOREOLOGIC DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevsky pr., St. Petersburg 195067; e-mail: vgoldobin@inbox.ru; ² B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Orlova roshcha, Gatchina, Leningradskaya obl. 188300

Clinical manifestation and platelet homeostasis parameter results in elderly patients with atherothrombotic and lacunar strokes are presented. There is platelet activation in these patients manifested by increasing of P-selectin expression in response to adenosindiphosphate induction on flow-cytometry. Agregometry method was not informative for platelet activity estimation in these patients. Von Willebrand factor receptor expression on the platelet may have prognostic value for acute period. The fibrinogen receptor expression on the platelet was increased in women with stroke comparing with men.

Key words: ischemic stroke, platelet, aggregation, P-selectin, fibrinogen receptors, platelet glycoprotein 1b α .

*А. Н. Сумин, Р. А. Гайфулин, М. Г. Моськин, Е. В. Корок, А. В. Щеглова,
О. И. Райх, С. В. Иванов, О. Л. Барбараш*

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН,
650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: sumian@cardio.kem.ru

Целью исследования было изучение факторов, влияющих на динамику показателей качества жизни (КЖ) больных разного возраста через год после коронарного шунтирования (КШ). Оценка КЖ с помощью опросника SF-36 до и через год после плановой операции КШ проведена 408 больным 31–79 лет. Дополнительно проводили тестирование на наличие типа личности Д до и через год после КШ с помощью опросника DS-14. По количеству ранее выполненных операций каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), реконструктивных операций на периферических артериях и аорте группы между собой не различались ($p > 0,05$). Через год после КШ независимо от возраста выявлено улучшение КЖ ($p < 0,01$), при этом больные с типом личности Д имели достоверно худшие показатели психологического теста ($p < 0,01$). Независимое влияние на улучшение КЖ через год после КШ отмечали для больных с типом личности Д и высоким риском вмешательства по шкале EuroSCORE, а наличие КЭЭ в анамнезе приводило к значительному улучшению уровня психологического компонента здоровья. Таким образом, наряду с выявлением и коррекцией стенозов в некоронарных артериальных бассейнах, оценка типа личности и целенаправленные поведенческие воздействия могут способствовать повышению КЖ в отдаленные сроки после КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, пожилой возраст, качество жизни, тип личности Д

Операция коронарного шунтирования (КШ) улучшает не только прогноз, но и качество жизни (КЖ) больных с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, с наличием систолической дисфункции ЛЖ [7]. Известно, что возраст пациентов является одним из факторов, влияющих на непосредственные результаты КШ [1, 16, 19], в частности, он входит в шкалу EuroSCORE по оценке риска операции. У больных старших возрастных групп на показатели КЖ могут дополнительно влиять сопутствующие заболевания (высокая коморбидность типична для таких пациентов), возрастные изменения органов и систем, более вы-

раженные атеросклеротические изменения (как со стороны коронарного, так и других артериальных бассейнов). Также отмечено, что индивидуальная динамика КЖ после операции КШ может сильно различаться у отдельных пациентов. Так, в ряде работ показано влияние на изменение КЖ после КШ не только соматических, но и психосоциальных факторов [12, 17, 18], в частности типа личности Д (дистрессорный) [8, 9], отражающего склонность пациентов к развитию психического дистресса [3, 10]. Насколько эти закономерности проявляются у пациентов старших возрастных групп, остается неизученным. Соответственно, целью настоящего исследования было изучение факторов, влияющих на динамику показателей качества жизни через год после КШ в разных возрастных группах.

Материалы и методы

За период с 1 февраля 2009 по 31 января 2010 г. в клинике НИИКПССЗ СО РАМН оценка КЖ до и через год после плановой операции КШ проведена 408 больным 31–79 лет, среди которых 337 (82,6 %) мужчин и 71 (17,4 %) женщина. В зависимости от возраста пациентов было сформировано две группы: 1-я — больные до 60 лет ($n=233$), 2-я — старше 60 лет ($n=175$).

Для исследования показателей КЖ использован неспецифический опросник SF-36. Результаты оценивали в баллах по восьми шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывала на более высокий уровень КЖ. Шкалы сгруппированы в два интегральных показателя — физический компонент КЖ (Physical health), включающий шкалы физического и ролевого функционирования, интенсивности боли и общего состояния здоровья, и психологический компонент КЖ (Mental Health), в котором представлены шкалы

психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования и жизненной активности.

Дополнительно пациентов тестировали на наличие типа личности *D* до и через год после КШ с помощью опросника DS-14 [2, 10]. Этот опросник состоит из двух подшкал, содержащих по семь вопросов, оценивающих негативную аффективность и социальное подавление. Ответ на каждый вопрос оценивают в баллах (от 0 до 4). При значениях ≥ 10 баллов по каждой из подшкал диагностировали наличие типа личности *D*. Обе подшкалы имеют хорошую внутреннюю структуру, не зависят от эмоционального статуса и являются стабильными в течение длительного времени.

До операции КШ всем больным проводили коронароангиографию, эхо-КГ с оценкой размеров, объемных показателей и ФВ ЛЖ, УЗИ аорты, брахиоцефального и периферического артериального бассейнов (аппарат «Алока 5500»). В сонных артериях оценивали толщину комплекса интимомедиа (КИМ). Ангиографические исследования экстракраниальных и артерий нижних конечностей проводили в случае выявления стенозов более 50 % по данным УЗИ.

Критерием мультифокального атеросклероза являлось значимое поражение (стенозы более 50 %) двух артериальных бассейнов и более. Из лабораторных показателей оценивали уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина и его фракций (ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП) с последующим расчетом индекса атерогенности.

Анализ периоперационного этапа включал оценку риска вмешательства по шкале EuroSCORE, длительности искусственного кровообращения и пережатия аорты, а также долю выполнения операций с искусственным кровообращением и без него, сочетанных операций КШ с радиочастотной абляцией, число накладываемых шунтов. В качестве неблагоприятных событий периоперационного периода учитывали развитие инфаркта миокарда, ОНМК, сердечной недостаточности, требовавшей пролонгированной инотропной терапии и/или внутриаортальной баллонной контрапульсации, а также пароксизмов фибрилляции предсердий, острой почечной недостаточности, синдрома полиорганной недостаточности и пневмонии.

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 8.0. Для принятия решения о виде распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. При рас-

пределении переменных, отличным от нормального, данные представляли в виде медианы и квартилей ($Me \pm Q$). При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовали критерий Манна—Уитни. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона.

Взаимосвязь улучшения физического и психологического компонентов КЖ через год после оперативного вмешательства с разными факторами до- и периоперационного периода изучали с помощью модели логистической регрессии. В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял меньше 0,1. Многофакторный анализ выполняли методом пошагового исключения. Первоначально выделяли признак, теснее всего связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\leq 0,1$. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика больных перед КШ представлена в *табл. 1*. Отмечено, что среди пациентов 1-й группы (до 60 лет) доля мужчин была достоверно больше, чем во 2-й (старше 60 лет) — 91,9 и 70,3 %, соответственно, $p = 0,001$. Статистически значимые межгрупповые различия получены также по числу курильщиков, наличию постинфарктного кардиосклероза, артериальной гипертензии, ОНМК в анамнезе, пароксизмов фибрилляции предсердий. Группы не различались по индексу массы тела, доле больных с синдромом перемежающейся хромоты и сахарным диабетом.

Пациенты обеих групп в равной степени принимали аспирин, β -блокаторы, ингибиторы АПФ и статины ($p > 0,05$). С возрастом увеличивались риск вмешательства по шкале EuroScore ($p = 0,001$) и частота выявления мультифокального атеросклероза ($p = 0,012$).

По количеству ранее выполненных операций каротидной эндартерэктомии, реконструктивных операций на периферических артериях и аорте группы между собой не различались ($p > 0,05$). Не выявлено достоверной разницы между исследуемыми группами по размерам левых отделов серд-

Характеристика больных перед коронарным шунтированием

Показатель	1-я группа (<60 лет), n=233	2-я группа, (>60 лет), n=175	p
Возраст, лет ($Me \pm Q$)	53±5	66±4	0,001
Мужчины, n (%)	214 (91,9)	123 (70,3)	0,001
ИМТ, кг/м ² ($Me \pm Q$)	28,8±4,1	28,4±4,0	0,215
Курение, n (%)	153 (65,8)	76 (43,4)	0,001
Аспирин, n (%)	214 (92,2)	159 (91,4)	0,753
Бета-блокаторы, n (%)	225 (96,6)	167 (95,4)	0,558
Ингибиторы АПФ, n (%)	144 (61,8)	116 (66,3)	0,352
Статины, n (%)	202 (86,7)	147 (84)	0,444
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	182 (78,1)	114 (65,1)	0,003
Артериальная гипертензия, n (%)	206 (88,4)	162 (92,6)	0,028
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (3,4)	21 (12,0)	0,001
ОНМК, n (%)	10 (4,3)	22 (12,6)	0,015
Синдром перемежающейся хромоты, n (%)	23 (9,9)	20 (11,4)	0,540
Сахарный диабет, n (%)	28 (12,0)	31 (17,7)	0,055
EuroSCORE, баллы ($Me \pm Q$)	1,22±0,10	2,15±0,19	0,001
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	60 (25,8)	59 (33,7)	0,012
Каротидная эндартерэктомия в анамнезе, n (%)	9 (3,9)	6 (3,4)	0,818
РОАНК в анамнезе, n (%)	10 (4,3)	13 (7,4)	0,114
РОАо в анамнезе, n (%)	9 (3,9)	5 (2,9)	0,581
ФВ ЛЖ, % ($Me \pm Q$)	56±10	57±10	0,521
КДРЛЖ, см ($Me \pm Q$)	5,6±0,7	5,7±0,6	0,306
Комплекс интима-медиа, мм ($Me \pm Q$)	1,21±0,18	1,25±0,13	0,015
Общий холестерин, ммоль/л ($Me \pm Q$)	5,5±1,3	5,6±1,3	0,437
Индекс атерогенности, $Me \pm Q$	3,7±0,8	3,9±0,9	0,983
Глюкоза, ммоль/л ($Me \pm Q$)	6,0±1,3	5,8±1,5	0,526
Креатинин, мкмоль/л ($Me \pm Q$)	94±14	95±18	0,844

Примечание. Здесь и в табл. 5: РОАНК — реконструктивные операции на артериях нижних конечностей в анамнезе; РОАо — реконструктивные операции на аорте в анамнезе; КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка

ца и ФВ ЛЖ. Однако в группе пожилых больных выявлено достоверно большее значение по толщине КИМ ($p=0,015$). По уровню общего холестерина, индекса атерогенности, глюкозы и креатинина группы между собой также не различались.

При анализе данных периоперационного периода (табл. 2) достоверные различия получены лишь для такого показателя, как длительность искусственного кровообращения, которая была больше в 1-й группе ($p=0,033$). По количеству больных, которым КШ проводили в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце с дополнительно проведенной радиочастотной абляцией, по времени пережатия аорты группы между собой не различались ($p>0,05$). Из неблагоприятных событий в периоперационный период привлекает внимание более частое возникновение

пароксизмов фибрилляции предсердий и острой почечной недостаточности среди больных 2-й группы в сравнении с больными 1-й ($p=0,006$ и $p=0,022$, соответственно). Подобную закономерность наблюдали по частоте летальных исходов и развитию пневмонии, однако статистическая достоверность носила пограничный характер ($p=0,053$ и $p=0,060$, соответственно). По частоте развития таких осложнений, как постоперационный инфаркт миокарда, ОНМК, сердечная недостаточность и синдром полиорганной недостаточности группы не различались.

Результаты опросника SF-36 до и через год после КШ представлены в табл. 3. Анализ психологического тестирования указывает на снижение показателей КЖ по обоим суммарным компонентам. Однако, несмотря на сохраняющийся относи-

Характеристика периоперационного периода в обследованных группах

Показатель	1-я группа (<60 лет), n=233	2-я группа, (>60 лет), n=175	p
КШ с искусственным кровообращением, n (%)	184 (79,0)	139 (79,4)	0,980
КШ без искусственного кровообращения, n (%)	49 (21,0)	36 (20,6)	0,980
КШ + радиочастотная абляция, n (%)	9 (3,9)	12 (6,9)	0,476
Время искусственного кровообращения, мин	99,2±4,9	94,9±5,0	0,033
Время пережатия аорты, мин	62,7±3,1	57,4±2,0	0,395
Число шунтов, Me±Q	2,41±0,06	2,28±0,05	0,088
<i>Неблагоприятные события</i>			
Летальность, n (%)	0	2 (1,1)	0,053
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (1,3)	0	0,588
ОНМК, n (%)	2 (0,9)	2 (1,1)	0,478
Фибрилляция предсердий, n (%)	29 (12,4)	37 (21,1)	0,006
Сердечная недостаточность, n (%)	21 (9,0)	12 (6,9)	0,507
Острая почечная недостаточность, n (%)	6 (2,6)	9 (5,1)	0,022
Пневмония, n (%)	14 (6,0)	18 (10,3)	0,060
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	6 (2,6)	4 (2,3)	0,581

Годовая динамика показателей качества жизни у больных до 60 лет и старше, перенесших коронарное шунтирование (КШ)

Группа	Физический компонент		p	Психологический компонент		p
	до КШ	после КШ		до КШ	после КШ	
1-я (<60 лет)	65,3±17,1	70,2±13,4	<0,01	65,3±16,7	70,2±15,4	<0,01
2-я (>60 лет)	64,9±17,5	69,1±14,7	<0,02	61,5±17,7	65,9±14,5	<0,01

тельно невысокий уровень КЖ, выявлена положительная динамика, выражающаяся в статистически достоверном приросте показателей теста через год после реваскуляризации миокарда в обеих группах больных. По суммарному физическому компоненту КЖ среди больных до 60 лет выявлен прирост с 65,3±17,1 до 70,2±13,4 балла ($p<0,01$), а в группе больных старше 60 лет — с 64,9±17,5 до 69,1±14,7 балла ($p<0,02$). Схожую картину наблюдали и по психологическому компоненту КЖ: отмечено увеличение с 65,3±16,7 до 70,2±15,4 балла у больных 1-й группы и с 61,5±17,7 до 65,9±14,5 балла — 2-й группы ($p<0,01$).

В обеих группах больных при оценке психического статуса наличие типа личности Д до КШ и через год выявлено у 93 и 91 больного, что составило 22,8 и 22,3 %, соответственно, от числа всех обследованных. При этом во 2-й группе тип личности Д встречался достоверно чаще (рисунки), чем в 1-й ($p<0,01$).

Дополнительная оценка КЖ до КШ и спустя год в зависимости от наличия или отсутствия типа

личности Д (табл. 4) показала, что независимо от возраста больные с типом личности Д имели достоверно худшие показатели КЖ ($p<0,01$). Статистически достоверное улучшение выявлено и по обоим суммарным компонентам КЖ в течение года после КШ в группе больных до 60 лет с наличием типа личности Д и среди больных старше 60 лет без типа личности Д, а в группе больных до 60 лет без типа личности Д по суммарному психологическому компоненту КЖ ($p<0,03$).

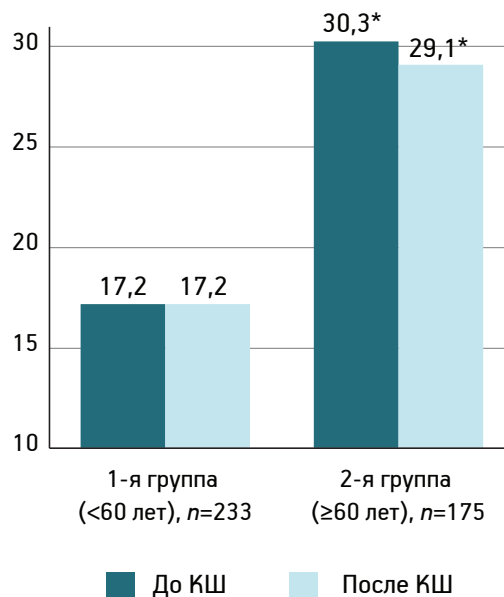
В однофакторной модели логистической регрессии (табл. 5) показана достоверная зависимость улучшения физического и психологического компонентов КЖ от наличия типа личности Д (отношение шансов (ОШ) 1,06; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,11; $p=0,04$ и ОШ 1,95; 95 % ДИ 1,22–3,14; $p=0,01$, соответственно). У физического компонента здоровья также отмечена взаимосвязь с индексом атерогенности до операции ($p=0,02$) и риском хирургического вмешательства по шкале EuroSCORE ($p=0,01$). В свою очередь, вероятность улучшения психологического компо-

нента КЖ была существенно выше у больных с каротидной эндартерэктомией в анамнезе (ОШ 4,45; 95 % ДИ 1,24–15,92; $p=0,02$), а при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей и на аорте данная связь носила пограничный характер ($p=0,07$ и $p=0,08$).

В уравнении множественной логистической регрессии независимое влияние на улучшение через год после КШ компонентов КЖ отмечали для типа личности Д (ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,00–2,51; $p<0,05$ и ОШ 1,08; 95 % ДИ 1,03–1,15; $p=0,01$, соответственно). Кроме того, увеличение риска по шкале EuroSCORE сопровождалось возрастанием вероятности улучшения уровня физического компонента КЖ после операции в 1,24 раза ($p=0,04$), а наличие каротидной эндартерэктомии в анамнезе приводило к повышению вероятности улучшения уровня психологического компонента КЖ в 4,44 раза ($p=0,02$).

Главным результатом настоящего исследования является тот факт, что улучшение физического и психологического компонентов КЖ больных через год после операции КШ определялось, прежде всего, наличием исходного типа личности Д и только отчасти зависело от исходной тяжести состояния пациентов (шкала EuroSCORE для физического компонента) и от проведения реконструктивных операций на некоронарных сосудистых бассейнах (для психологического компонента). Возраст пациентов сам по себе не оказывал влияние на динамику показателей КЖ.

Действительно, улучшение КЖ после операций КШ отмечено у больных старших возрастных групп [11, 13, 14]. Так, через год после операции КШ улучшение КЖ у больных старше 70 лет отмечали как по данным опросника EQ-5D ($p=0,038$),



Встречаемость типа личности Д до коронарного шунтирования (КШ) и через год у больных разных возрастных групп.

* $p<0,01$ в сравнении с группой больных до 60 лет

так и по визуальной шкале EQ-VAS, отражающей субъективное ощущение пациентов ($p=0,003$) [14]. Среди больных старше 80 лет после операции КШ при длительном наблюдении показатели КЖ либо сопоставимы с таковыми лиц в общей популяции сопоставимого возраста [11], либо даже выше общепопуляционных [11, 13]. Следует учитывать, что КЖ оценивали у выживших после операции КШ, а риск оперативного вмешательства в пожилом и старческом возрасте заметно выше [1, 7].

Тем не менее, данные последних лет свидетельствуют, что и непосредственные результаты как операций КШ, так и других сосудистых операций зависят не только от возраста, но и от других фак-

Таблица 4

Показатели качества жизни до коронарного шунтирования (КШ) и через год у больных разных возрастных групп с наличием или отсутствием типа личности Д

Показатель	1-я группа (<60 лет)		2-я группа (>60 лет)		p
	тип Д (n=40)	не тип Д (n=193)	тип Д (n=51)	не тип Д (n=124)	
Физический компонент (ФК)					
до КШ	55,1±24,7	67,7±17,0*	59,8±19,8	66,9±19,8*	0,01
после КШ	61,2±13,8**	71,4±14,3*	59,2±16,7	72,6±14,7* **	0,01
Психологический компонент (ПК)					
до КШ	51,8±20,9	62,7±14,1*	58,8±16,8	62,9±13,0	0,03
после КШ	63,1±12,4**	67,5±13,1**	60,7±14,2	68,5±12,4* **	0,01

* $p<0,01$ в сравнении с типом Д; ** $p<0,03$ в сравнении с ФК/ПК до КШ

Таблица 5

Факторы, влияющие на улучшение физического и психологического компонентов качества жизни (КЖ) у больных после коронарного шунтирования

Показатель	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Однофакторный анализ		
<i>Суммарный физический компонент КЖ</i>		
Индекс атерогенности	1,51 (1,06–2,13)	0,02
Шкала EuroScore	1,16 (1,04–1,30)	0,01
Тип личности Д	1,06 (1,00–1,11)	0,04
<i>Суммарный психологический компонент КЖ</i>		
Каротидная эндартерэктомия в анамнезе	4,45 (1,24–15,92)	0,02
РОАНК в анамнезе	2,37 (0,89–6,33)	0,07
РОАо в анамнезе	2,78 (0,87–8,93)	0,08
Тип личности Д	1,95 (1,22–3,14)	0,01
Многофакторный анализ		
<i>Суммарный физический компонент КЖ</i>		
Шкала EuroScore	1,24 (1,01–1,53)	0,04
Тип личности Д	1,55 (1,00–2,51)	<0,05
<i>Суммарный психологический компонент КЖ</i>		
Каротидная эндартерэктомия в анамнезе	4,44 (1,23–15,96)	0,02
Тип личности Д	1,08 (1,03–1,15)	0,01

торов, в частности наличия и выраженности сопутствующей патологии. При анализе рисков периоперационных осложнений в разных возрастных группах было показано, что, помимо общих (почечная дисфункция, экстренность операции, нарушения ритма, использование инотропной стимуляции), существуют и специфические возрастные факторы риска [16]. Для более молодых пациентов это, преимущественно, гемодинамические параметры (низкая функция левого желудочка, аортальная недостаточность, высокий ФК сердечной недостаточности, цереброваскулярная патология). У лиц старше 75 лет повышенный риск операций КШ был связан, в первую очередь, с экстракардиальной мультиорганной патологией (хронические заболевания легких, наличие аортального стеноза, поражение периферических артерий, повторные операции).

Вполне согласуются с этим данные нашего исследования, показавшего в модели множественной логистической регрессии, что на развитие периоперационного летального исхода наиболее значимое влияние оказывало наличие мультифокального атеросклеротического поражения (повышение риска в 8–11 раз) и, в меньшей степени, — возраст больных (повышение риска в 1,04 раза на 1 год

жизни), снижение ФВ ЛЖ, проведение операции в условиях искусственного кровообращения (в 2,66 раза) [4]. Кроме того, было показано [5], что пожилой возраст сам по себе может не нести дополнительного риска кардиальных осложнений при проведении операций на некоронарных сосудистых бассейнах. Следует оговориться, что в данной работе проводили тщательное предоперационное обследование, включавшее оценку состояния коронарного русла, и при выявлении значимых коронарных стенозов — реваскуляризацию миокарда перед некардиальной операцией.

Роль психологических факторов в изменении КЖ после операции КШ выявляли и ранее [8, 9, 17, 18]. Так, показано, что изменение КЖ после реваскуляризации миокарда зависело, прежде всего, от психологических факторов (исходный уровень КЖ, наличие депрессии, тревоги, признаков жизненного истощения), но не от некоторых соматических параметров (не выявлено, например, влияния ФВ ЛЖ на динамику КЖ) [17].

Интересен выявленный нами факт влияния типа личности Д на вероятность улучшения КЖ через год после операции КШ. На первый взгляд, это вполне соответствует полученным ранее результатам о связи наличия типа личности Д с низкими значениями КЖ у больных после КШ [8, 9]. В частности, было показано, что при наличии типа Д у больных через год после КШ в 2 раза чаще выявляли низкие значения физического компонента КЖ и в 5 раз чаще — низкие значения психологического компонента КЖ, чем у больных с другим типом личности [8]. Однако в настоящем исследовании именно у больных с типом личности Д вероятность улучшения КЖ через год после операции была выше, чем у больных без типа личности Д.

Вероятной причиной этого кажущегося парадокса является то, что у больных с типом личности Д исходные показатели КЖ были ниже, чем у больных без типа Д, поэтому и прирост этих показателей был более заметным. Данный факт показывает, что, с одной стороны, определение типа личности Д у больных перед КШ имеет смысл и, с другой стороны, что именно у них потенциал улучшения КЖ после операции наивысший. Поэтому, несмотря на имеющиеся данные о стабильности этой личностной характеристики [10], подтверждающиеся и в настоящем исследовании, целенаправленные поведенческие воздействия у этой категории больных целесообразны.

Помимо доказанного влияния на снижение уровня негативной возбудимости и социального

подавления [15], такие воздействия способны, по-видимому, дополнительно улучшать качество жизни пациентов. Также было показано, что противоположные личностные характеристики (обратные проявления психического дистресса) имеют благоприятное влияние на клинические исходы. Так, оптимизм у больных после КШ приводит к уменьшению числа госпитализаций в течение последующего года наблюдения, а также к более успешному лечению послеоперационной депрессии [18].

Зависимость КЖ у пациентов с ИБС от распространенности атеросклеротического процесса нами была ранее определена [6], однако в настоящем исследовании впервые показано, что улучшение КЖ после операции КШ зависит от проведенных ранее реконструктивных операций на некоронарных сосудистых бассейнах. Это подчеркивает необходимость активного выявления мультифокальности атеросклероза у больных перед КШ не только для снижения числа периоперационных осложнений и улучшения прогноза, но и для улучшения КЖ пациентов.

Заключение

Через год после операции коронарного шунтирования улучшение физического и психологического компонентов качества жизни отмечали у больных всех возрастных групп. Более низкие значения качества жизни отмечены у больных с типом личности Д, чем у больных того же возраста без типа личности Д. Встречаемость типа Д была выше у больных старше 60 лет (30,3%) по сравнению с больными до 60 лет (17,2%). При многофакторном анализе независимое влияние на улучшение физического компонента качества жизни через год после операции коронарного шунтирования оказывали тип личности Д и риск операции по шкале EuroSCORE, а для психологического — тип личности Д и операция каротидной эндартерэктомии в анамнезе. Наряду с выявлением и коррекцией стенозов в некоронарных артериальных бассейнах, оценка типа личности и целенаправленные поведенческие воздействия могут способствовать повышению качества жизни в отдаленные сроки после коронарного шунтирования.

Литература

1. Олофинская И. Е. Операции на сердце с искусственным кровообращением у больных пожилого возраста: факторы риска, прогноз // Кардиология. 2008. № 8. С. 76–81.
2. Педерсен С. С., Куплер Н., Денолле Дж. Психологические факторы и заболевания сердца // В кн.: Болезни

сердца и сосудов: Рук. Европейского общества кардиологов / Под ред. А. Кэмма и др. (пер. с англ. под ред. чл.-кор. РАМН Е. В. Шляхто). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Гл. 35. С. 1332–1352.

3. Сумин А. Н. Поведенческий тип личности Д («дистрессорный») при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. 2010. № 10. С. 66–73.

4. Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования // Кардиология и сердеч.-сосуд. хирургия. 2011. № 2. С. 13–19.

5. Сумин А. Н., Гайфулин Р. А., Евдокимов Д. О. и др. Влияние пожилого возраста на риск периоперационных осложнений при операциях на некоронарных сосудистых бассейнах // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 143–151.

6. Сумин А. Н., Райх О. И., Корок Е. В. и др. Личностный тип Д у больных с мультифокальным атеросклерозом: распространенность, влияние на качество жизни // Креативная кардиология. 2010. № 2. С. 123–133.

7. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 2610–2642.

8. Al-Ruzzeq S., Athanasiou T., Mangoush O. et al. Predictors of poor mid-term health related quality of life after primary isolated coronary artery bypass grafting surgery // Heart. 2005. Vol. 91. № 12. P. 1557–1562.

9. Dannemann S., Matschke K., Einsle F. et al. Is type-D a stable construct? An examination of type-D personality in patients before and after cardiac surgery // J. Psychosom. Res. 2010. Vol. 69. № 2. P. 101–109.

10. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality // Psychosom. Med. 2005. Vol. 67. P. 89–97.

11. Ghanta R. K., Shekar P. S., McGurk S. et al. Long-term survival and quality of life justify cardiac surgery in the very elderly patient // Ann. Thorac. Surg. 2011. Vol. 92. № 3. P. 851–857.

12. Juergens M. C., Seekatz B., Moosdorf R. G. et al. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later // J. Psychosom. Res. 2010. Vol. 68. № 6. P. 553–560.

13. Krane M., Voss B., Hiebinger A. et al. Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits // Ann. Thorac. Surg. 2011. Vol. 91. № 2. P. 506–513.

14. Markou A. L., Selten K., Krabbe P. F., Noyez L. Quality of life one year post myocardial revascularization and aortic valve replacement in patients aged 70 year or older // J. Cardiovasc. Surg (Torino). 2011. Vol. 52. № 4. P. 601–607.

15. Nyklíček I., van Beugen S., Denollet J. Effects of mindfulness-based stress reduction on distressed (Type D) personality traits: a randomized controlled trial // J. Behav. Med. 2012 May 15. [Epub ahead of print].

16. Saito A., Motomura N., Miyata H. et al. Age-specific risk stratification in 13488 isolated coronary artery bypass grafting procedures // Interact CardioVasc. Thorac. Surg. 2011. Vol. 12. № 4. P. 575–581.

17. Škodová Z., van Dijk J. P., Nagyová I. et al. Psychosocial predictors of change in quality of life in patients after coronary interventions // Heart Lung. 2011. Vol. 40. № 4. P. 331–339.

18. Tindle H., Belnap B. H., Houck P. R. et al. Optimism, response to treatment of depression, and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery // Psychosom. Med. 2012. Vol. 74. № 2. P. 200–207.

19. Wiedemann D., Bernhard D., Laufer G., Kocher A. The elderly patient and cardiac surgery — a mini-review // Gerontology. 2010. Vol. 56. № 3. P. 241–249.

*A. N. Sumin, R. A. Gayfulin, M. G. Moskin, E. V. Korok, A. V. Sheglova, O. I. Rayh,
S. V. Ivanov, O. L. Barbarash*

**FACTORS INFLUENCING LIFE QUALITY IMPROVEMENT IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE
ONE YEAR AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of RAMS, 6 Sosnoviy blvd.,
Kemerovo 650002, Russian Federation; e-mail: sumian@cardio.kem.ru

The study was aimed at examining the factors having an impact on changes in the quality of life (QL) parameters a year after coronary artery bypass surgery (CABG) in different age groups. 408 patients aged 31–79 years had their QL assessed by means of the SF-36 questionnaire before and one year after elective CABG. Additionally, the patients were tested for the presence of type D personality before and one year after CABG by means of the DS-14 questionnaire. The groups were comparable in terms of previous carotid endarterectomy, peripheral arterial and aortic reconstruction number ($p>0,05$). One year after CABG the improved QL ($p<0,01$) was reported whereas type D patients had significantly poorer psychological test results ($p<0,01$). One year after CABG type D personality and high Euroscore had an independent impact on the QL improvement while previous carotid endarterectomies resulted in a significantly improved psychological health component. Thus, along with the detection and treatment of non-coronary lesions the personality type assessment and focused behavioral interventions can contribute to the QL improvement in long-term CABG period.

Key words: *coronary artery bypass surgery, advanced age, life quality, type D personality*

А. Н. Богомолов^{1,2}, К. Л. Козлов², О. Н. Курочкина³, И. Б. Олексюк^{1,2}

СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (ОБЗОР)

¹ Военно-медицинская академия, 194175 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; e-mail: aendru@mail.ru;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ Коми филиал Кировской государственной медицинской академии,

167000 Сыктывкар, ул. Бабушкина, 11; e-mail: olga_kgma@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания и ИБС в настоящее время являются основной причиной смертности и инвалидности у лиц пожилого и старческого возраста. Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда (ИМ) составляют большую часть экстренных госпитализаций среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Согласно многочисленным исследованиям, установлено, что стентирование коронарных артерий при ИМ является эффективной процедурой, превосходящей по результатам все известные до сих пор методы лечения ОКС. Однако роль эндоваскулярных методов лечения в острейший период ИМ в России остается недооцененной ввиду недостаточной осведомленности кардиологов и специалистов первичного звена медицинской помощи по данному вопросу. Обзор передовых российских и зарубежных рекомендаций и статей по алгоритму оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с ОКС и систематизация данной информации позволяет объективно оценить преимущества применения интервенционных вмешательств в кратчайшие сроки при остром ИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, ангиопластика, стентирование, пожилой возраст

Основной причиной смертности и инвалидности в наше время являются сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, ИБС. В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирают более 1 млн человек [14]. Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда (ИМ) составляют большую часть экстренных госпитализаций среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [45]. Заболеваемость и смертность больных с ИБС увеличивается с возрастом и достигает пика у мужчин 60–70 лет [11]. У женщин пик заболеваемости приходится на 5–10 лет позднее, однако после 75 лет заболеваемость ИБС у мужчин и женщин одинакова [12]. Изучение особенностей подхода к лечению пожи-

лых больных с острым ИМ (ОИМ) становится все более актуальным. Демографический анализ возрастной структуры населения России в период с 1959 по 2008 г. свидетельствует об увеличении доли лиц старше 60 лет в составе населения с 9 до 17,6 % [13]. Пожилой возраст больных с ИМ ассоциируется с увеличением госпитальной и отдаленной смертности [17], ростом числа сопутствующих заболеваний [19], среди которых наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеют сахарный диабет [18, 51], постинфарктный кардиосклероз [21] и дисфункция почек [1, 19, 20, 40, 45]. Проведенный анализ с использованием точного критерия Фишера выявил достоверную корреляционную связь летального исхода с методом лечения (медикаментозная терапия), с циркулярным ИМ, постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом в анамнезе, кардиогенным шоком, низкой ФВ ЛЖ (<40 %), артериальной гипотонией (<100 мм рт. ст.), тахикардией (>100 уд/мин), трехсосудистым поражением, уровнем креатинфосфокиназы >1000 ед. [24].

В настоящее время имеется несколько методов лечения ОИМ, каждый из которых имеет определенные показания и противопоказания. Из существующих сегодня подходов к лечению больных с ИМ, в первую очередь, необходимо выделить как можно более раннее открытие коронарной артерии путем проведения фармакологической реваскуляризации миокарда или интервенционных вмешательств [16, 25, 37]. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение в настоящее время являются передовым и бурно развивающимся направлением современной высокотехнологичной медицины. Это один из наиболее эффективных методов помощи больным с ОКС — ОИМ и нестабильной стенокардией [6]. Внедрение методов интервенционной кардиологии является актуальным для снижения смертности людей и повышения качества жизни во

всех возрастных группах [2]. Пациентами, нуждающимися в реваскуляризации миокарда, в подавляющем большинстве являются пожилые люди [13]. Эффективность реваскуляризации с установкой коронарных стентов в острый период ИМ показана в специально спланированных многоцентровых исследованиях [7, 30]. Согласно многочисленным исследованиям, установлено, что стентирование коронарных артерий при ИМ является эффективной процедурой, превосходящей по результатам все известные до сих пор методы лечения ОКС [32]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) дополнительно к стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ОИМ как в ранние сроки (до 24 ч), так и в поздние сроки (24 ч—21 день) значительно улучшает клинический исход заболевания, позволяет достоверно снизить летальность от кардиологических причин, риск развития рецидива ИМ, ранней постинфарктной стенокардии и сердечной недостаточности [24]. За последнее десятилетие коронарное стентирование стало новым ведущим стандартом в эндоваскулярном лечении ИБС. Практически ежегодно возникают высокотехнологичные новшества, связанные с эндоваскулярной реваскуляризацией коронарных артерий.

В последнее время отмечается устойчивая положительная тенденция увеличения частоты выполнения ЧКВ при ОКС. Так, в 2011 г. В России число данных процедур составило 25 003, что на 21,5 % больше, чем в 2010 г. Из всех выполненных ЧКВ при ОКС в 2011 г. доля ЧКВ при ОИМ составила 69,1 %, при нестабильной стенокардии — 30,9 %. Частота выполнения первичного ЧКВ при ОИМ в 2007 г. в среднем по Европе составляла 363 процедуры в расчете на 1 млн человек, тогда как в России в 2011 г. этот показатель составил всего 121,7. Несмотря на положительные тенденции, все еще сохраняется отставание России по показателям частоты выполнения коронарографий и ЧКВ от уровня развитых европейских стран. Необходимо прилагать все усилия по увеличению количества проводимых рентгеноэндоваскулярных процедур, по улучшению обеспеченности населения России данным видом медицинского пособия [6].

История

Несколько слов об истории данной специальности. Годом возникновения интервенционной кардиологии можно считать 1929, когда интерн медицинского университета W. Forssman в эксперименте на себе впервые в мире провел моче-

никовый катетер через локтевую вену в полость правого предсердия, доказав тем самым безопасность введения катетера в живое сердце человека. Через два года он описал первую в истории ангиокардиографию, выполненную на самом себе, за что был уволен из клиники и лишен возможности заниматься кардиологией. И только в 1956 г., спустя 27 лет, ученые из США А. Cournard и D. Richards были номинированы на Нобелевскую премию «за открытие, связанное с катетеризацией сердца и патологическими изменениями в системе кровообращения». В 1953 г. S. Seldinger предложил пункционный доступ в артерию, которым пользуются до сих пор. В 1958 г. M. Sones впервые зафиксировал рентгеноконтрастное изображение на киноплёнку при выполнении аортографии у больного с поражением аортального клапана. В 1964 г. Ch. Dotter и M. Judkins предложили новый транскатетерный метод восстановления атеросклеротически суженных и окклюзированных периферических артерий, который внес кардинальные изменения в лечение атеросклероза. В 1967 г. была представлена методика коронарографии по M. Judkins [36], и одновременно R. Favaloro в Кливленде (США) впервые в мире выполнил операцию аортокоронарного венозного шунтирования [38]. В 1974 г. A. Gruentzig в Цюрихе выполнил первую процедуру периферической ангиопластики [41]. В 1977 г. A. Gruentzig и соавт. [42, 42] после многочисленных экспериментов на собаках впервые в клинической практике выполнили пациенту под местной анестезией успешную процедуру транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП), таким образом начав новую эру коронарной ангиопластики. Первую процедуру коронарной баллонной ангиопластики в России в 1982 г. выполнили И. Х. Рабкин и А. М. Абугов [26, 27]. Однако высокая частота рестеноза, а также острой окклюзии и остаточного стеноза после ТЛБАП вызвали необходимость разработки новых манипуляций, дополняющих традиционную ТЛБАП. Идея возможности использования стентов для поддержания просвета пораженного сосуда впервые была предложена Ch. Dotter и соавт. в 1964 г. [36]. Первое стентирование коронарной артерии у человека выполнили J. Puel и соавт. [50] в марте 1986 г. в Тулузе (Франция). Этим вмешательством открылась новая эра дистанционного проведения постоянных коронарных эндопротезов (стентов) в рентгенооперационной с использованием техники коронарной ангиопластики. Потенциальное преимущество интракоронарного стентирования для лечения

острых и угрожающих окклюзий, осложняющих коронарную баллонную ангиопластику, было продемонстрировано G. Roubin и соавт. [52]. Вместе с тем, в связи с высокой частотой возникновения рестеноза, составившей 41% (сходной с частотой рестеноза после баллонной ангиопластики в случае острой или угрожающей диссекции), стало ясно, что стентирование не имеет преимуществ в плане отдаленных результатов [52].

Внедрение в клиническую практику в 2001–2003 гг. стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием открыло новые перспективы в лечении больных с атеросклеротическим поражением венечного русла [53, 55, 63].

Полученный за последние годы опыт использования стентов с лекарственным покрытием показал их явное преимущество в борьбе с рестенозом. Однако рестеноз стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде остается известной проблемой.

Актуальным является поиск новых путей, способствующих увеличению периода активной жизни за счет использования новейших достижений науки и внедрения этих технологий в клиническую практику [2].

Тактика при остром коронарном синдроме

Основным симптомом, инициирующим диагностический и лечебный каскад, является боль в грудной клетке, однако классификация состояния пациентов базируется на ЭКГ. Выделяют две категории пациентов. 1. Пациенты с острой болью в груди и стойким (>20 мин) подъемом сегмента ST. Такое состояние классифицируется как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСБПST) и, в целом, отражает острую тотальную коронарную окклюзию. У большинства таких пациентов в конечном итоге развивается ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМПST). Целью лечения является быстрое достижение полной и устойчивой реперфузии с помощью первичной ангиопластики или фибринолитической терапии. 2. Пациенты с острой болью в груди, но без стойкого подъема сегмента ST. У таких пациентов имеется достаточно стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, или изменение зубца T, или же изменения в данный момент на ЭКГ отсутствуют. Первичная стратегия у таких пациентов заключается в уменьшении ишемии и симптомов, наблюдении и повторном определении маркеров некроза миокарда. В этом случае рабочий диагноз ОКС без подъема ST (ОКСБПST),

основанный на изменении тропонинов, в дальнейшем будет квалифицирован как ИМ без подъема сегмента ST, или нестабильная стенокардия [37]. В этом случае необходима быстрая стратификация риска и стентирование коронарных артерий у пациентов в группе высокого риска [37]. У пациентов с ОИМ показано выполнение экстренной диагностической ангиографии коронарных артерий уже в первые часы инфаркта, что дает возможность проведения коронарной ангиопластики в острейшем периоде ОИМ, то есть в первые 6 ч от момента возникновения болевого синдрома. Данное оперативное вмешательство предотвращает целый ряд серьезных осложнений. К ним относятся, прежде всего, снижение смертности от ОИМ, борьба с развитием кардиогенного шока [13]. У пациентов пожилого возраста после тщательного взвешивания риска и пользы следует рассматривать вопрос о ранней инвазивной тактике с выбором возможного метода реваскуляризации [37]. Согласно американским рекомендациям 2011 г. по лечению пациентов с ОКС, рекомендуется стратегия раннего инвазивного лечения (8–24 ч) для пациентов с ОКСБПST, находящимся в группе среднего или высокого риска [35].

Круглосуточный режим работы ангиографической лаборатории, так же как и организация лечебно-диагностического процесса, позволяет значительно сократить время от поступления пациента в стационар до раздутия баллона, что влечет за собой повышение эффективности проводимого лечения, снижение количества ранних послеоперационных осложнений, раннюю активизацию пациента, короткий период реабилитации, сокращение сроков пребывания в стационаре, быстрое восстановление работоспособности пациента без инвалидизации [33].

Измерение фракционного резерва кровотока рекомендуется для определения необходимости коронарной ангиопластики при стенозе 30–70%. Не рекомендуется измерение фракционного резерва кровотока пациентам со стенокардией и положительными результатами неинвазивных функциональных исследований [35].

Реваскуляризация миокарда у больных пожилого и старческого возраста с острым инфарктом миокарда

Успех в лечении ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста может быть достигнут только в результате комплексного подхода, подразумевающего применение как терапевтических, так и хирургических методов лечения [13]. Из-за нередко

встречающейся атипичной симптоматики необходимо тщательно обследовать всех пациентов старческого возраста с подозрением на ОКСБПСТ, даже если он маловероятен. Принятие решений у лиц старческого возраста должно проводиться с учетом оценки ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний, качества жизни, а также желаний и предпочтений пациента [37]. Применение реваскуляризации миокарда у больных пожилого и старческого возраста с ОИМ целесообразно, когда ожидаемая польза в контексте выживаемости и результатов для здоровья превосходит предполагаемые отрицательные последствия процедуры по прошествии разных периодов времени [37].

Снижение частоты осложнений эндоваскулярных вмешательств достигается тщательным отбором пациентов с учетом показаний и индивидуальных противопоказаний к их применению. Одним из путей уменьшения риска эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях у больных пожилого и старческого возраста с ИБС может быть предоперационное применение пептидного биорегулятора — эпиталамина. Применение эпиталамина позволяет снизить риск эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях у больных старших возрастных групп с разными формами ИБС. Эпиталамин целесообразно вводить внутримышечно по 10–20 мг за 8–12 ч до выполнения эндоваскулярных радиологических вмешательств у этих больных [12].

В группе пациентов пожилого и старческого возраста после частичной коронарной ангиопластики в раннем и отдаленном периодах отмечается достоверное улучшение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы по сравнению с пациентами, получавшими консервативную терапию [15]. Коронарная ангиопластика только «синдромзависимой» артерии позволяет значительно увеличить резервы коронарного кровотока, что при высокой степени выраженности коллатерального кровообращения приводит к исчезновению клинических симптомов ИБС, стабилизации состояния пациента, уменьшению проявления сердечной недостаточности и повышению качества жизни. При этом в значительной мере снижается продолжительность и риск проведения оперативного вмешательства, уменьшается операционная травма, объем медикаментозной терапии и общая стоимость хирургического лечения, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста [13]. Однако следует помнить о возможных осложнении-

ях. Вероятность диссекции у больных пожилого и старческого возраста выше вследствие возрастных инволютивных изменений стенок венечных артерий.

Цель интервенционной пластики коронарных артерий у пожилых больных — это не устранение всех идентифицированных атеросклеротических стенозов коронарных артерий, а повышение резервов роста кровотока в системе коронарных артерий путем частичной реваскуляризации синдромзависимых артерий [14]. Наибольшее число случаев летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленный период ИМ приходится на первые 4 года. Хотя по оценкам выживаемости всех исследуемых пациентов методом Каплана—Майера в течение 8 лет выживали только 26,2%, пациенты без осложнений в виде шока или остановки сердца, в итоге, показывали приблизительно ровную кривую выживаемости после 4-го года наблюдения [46].

Реваскуляризация миокарда у пожилых больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом

У больных диабетом рекомендуется ранняя инвазивная стратегия (IA). Для уменьшения частоты повторных реваскуляризий у таких больных рекомендуется использование выделяющих лекарства стентов [37].

Все пациенты с ОКСБПСТ должны быть обследованы на диабет. Уровень глюкозы крови следует контролировать чаще у пациентов с сахарным диабетом или эпизодами гипергликемии в анамнезе. При лечении повышенного уровня глюкозы в крови следует избегать как выраженной гипергликемии (10–11 ммоль/л), так и гипогликемии (<5 ммоль/л). Использование стентов с лекарственным покрытием способствует снижению частоты повторной реваскуляризации. Аортокоронарное шунтирование предпочтительнее ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом и поражением основного ствола и/или прогрессирующим многососудистым поражением [37].

Реваскуляризация миокарда у пожилых больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующей дисфункцией почек

Необходима осторожность и ограничение количества используемого контраста у больного (обычно 3–4 мл на 1 кг), чтобы предупредить развитие токсического влияния препарата на почки [13]. Оценку функции почек производят определением клиренса креатинина или скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) у пациентов с ОКС, с особым вниманием к пожилым пациентам, женщинам и пациентам с низкой массой тела, так как относительно нормальный показатель креатинина может быть связан с более низким, чем может казаться, уровнем клиренса креатинина и СКФ. Пациентам с ОКС и хронической болезнью почек при инвазивной тактике показана гидратация, введение изо- или низкоосмолярного контрастного вещества в небольшом объеме (<4 мл/кг) [37].

Ухудшение функционального состояния почек сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности более чем на 50 % [1, 45]. Дисфункция почек ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности [40].

Риск госпитальной смертности при ОИМПСТ у пациентов со сниженной функцией почек достоверно выше, чем у пациентов с нормальной СКФ. У пациентов с ОИМПСТ со сниженной функцией почек, которым проводили ЧКВ, госпитальная смертность ниже, чем у пациентов без вмешательства [22].

Реваскуляризация миокарда у пожилых больных с острым инфарктом миокарда и низким уровнем гемоглобина

У пациентов с ИМ, которым проводили первичное ЧКВ, уровень гемоглобина <120 г/л достоверно связан с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности. Смертность от всех причин и кардиогенная смертность была значимо выше в группе с низким уровнем гемоглобина (<120 г/л) по сравнению с группой с нормальным уровнем гемоглобина (28,57 против 3,10 %, $p < 0,0001$; 23,81 против 2,33 %, $p < 0,0001$) [61].

Низкий гемоглобин при поступлении является независимым маркером развития ишемических событий и кровотечения, поэтому измерение гемоглобина рекомендуется для стратификации риска. Переливание крови рекомендуется только в случае нестабильной гемодинамики, уровня гематокритного числа <25 % или уровня гемоглобина <7 г/дл [37].

Реваскуляризация миокарда у пожилых больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующей ХСН, низкой ФВ и высоким классом по KILLIP

Одной из наиболее тяжелых групп больных с ИБС являются пациенты с низкой ФВ ЛЖ [5]. Тяжесть систолической дисфункции ЛЖ выступает неблагоприятным прогностическим факто-

ром у пожилых и престарелых пациентов с дилатационной кардиомиопатией, вызванной ИБС. Генерализованный атеросклероз венечных артерий и связанная с ним систолическая дисфункция определяют высокую летальность при ОИМ, нестабильной стенокардии, а также при нарушениях сердечного ритма [13]. Пациентам с ОКСБПСТ на ЭКГ и дисфункцией ЛЖ или сердечной недостаточностью при отсутствии противопоказаний рекомендуется коронарная реваскуляризация [37]. После частичной коронарной ангиопластики в раннем и отдаленном периодах у пациентов старших возрастных групп отмечено достоверно лучшее восстановление глобальной и локальной сократимости ЛЖ по сравнению с группой пациентов, получавших консервативную терапию [15].

Тромболитическая терапия пожилых больных с острым инфарктом миокарда

Если у пациентов среднего возраста убедительно продемонстрировано преобладание благоприятного влияния тромболитической терапии (ТЛТ) при ОИМ над ее возможными осложнениями, то в группе больных пожилого и старческого возраста окончательного подтвержденного крупными рандомизированными исследованиями решения принято не было [3, 31]. Последние исследования, посвященные этой теме, лишь подтверждают актуальность вопроса [34]. Применение ТЛТ при ИМПСТ на ЭКГ является очень дискуссионным вопросом. Фибринолиз в данном случае применяется только при невозможности выполнить ЧКВ в первые 2 ч от болевого приступа [37]. По данным литературы, годовая смертность при выполнении ЧКВ ранее 2 ч от начала симптомов составляет 6,9 %, а при выполнении тромболитика — 2,8 %. Смертность при выполнении ЧКВ через 2 ч и более составляет 6 %, после ТЛТ — 6,9 % [62]. Такие данные говорят об эффективности и целесообразности проведения ТЛТ в первые 2 ч от начала симптомов. Большинство контролируемых клинических исследований показало линейную зависимость между временем от развития ОИМ до начала ТЛТ и показателями смертности. Более половины смертей при ОИМ приходится на первые 90 мин. Таким образом, быстрота открытия артерии является определяющим фактором [32].

Известно, что почти у 70 % пациентов после успешного тромболитика выявляется значимый остаточный стеноз более 70 % пораженной артерии [32]. Метаанализ 23 рандомизированных исследований при ОИМПСТ доказывает однозначное

преимущество ЧКВ в ранние сроки перед системным тромболизисом, так как достоверно снижает летальность и частоту повторных ИМ. Однако, в силу финансовых и организационных сложностей, проведение ЧКВ всем больным с ОИМПСТ невозможно даже в развитых странах мира, о чем свидетельствуют европейские и американские национальные регистры [8].

Проведение ЧКВ после догоспитального тромболизиса является эффективным и необходимым методом лечения пациентов с ОКС. Кроме того, учитывая высокую частоту неэффективности ТЛТ, ЧКВ необходимо проводить в более ранние сроки [10].

Новые технологии в интервенционном лечении инфаркта миокарда

В последнее время появилось много новых и высокоэффективных решений относительно интервенционных методов лечения ИМ. Активно ведутся исследования по применению у больных с ИМ коронарных стентов без лекарственного покрытия, имеющих инновационный дизайн с узкими прутьями, что способствует снижению риска тромбоза стента.

Согласно рекомендациям, при первичном ЧКВ у пациентов с ОИМПСТ рекомендуется проведение аспирационной тромбэктомии [35]. Для этих случаев создана новая система для удаления тромбов — Aspirerx.

Наблюдающаяся при интервенционных вмешательствах эмболизация дистальных отделов не может не играть роли в развитии реперфузионных аритмий и других осложнений. Особое влияние на развитие клинически значимой эмболизации оказывает проведение стентирования, причем более выраженное, чем при ангиопластике [25]. По данным J. Henriques и соавт. [44], проанализировавших результаты первичной ангиопластики у 178 больных с ОИМ, частота выявления признаков значительной эмболизации (по данным ангиографии с образованием дистальных дефектов наполнения контраста) составляет 15,2%. По результатам пятилетнего наблюдения, в этот период умирали 44% больных при развитии эмболизации и 9% — без таковой ($p < 0,001$) [9]. Эффективным решением этой проблемы стала разработка коронарного стента MGuard, покрытого особой плетеной сеткой, которая препятствует дистальной эмболии фрагментами тромба.

Предпочтение в выборе коронарных стентов должно отдаваться стентам с лекарственным покрытием: небольшое, однако статистически значимое преимущество при ИМПСТ было отмечено при использовании стентов с лекарственным покрытием (ОШ 1,62; ДИ 1,18–2,21) в долгосрочном исследовании. Пациенты, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием, имели достоверно более низкий уровень летальности в сравнении с теми, кому был установлен стент без покрытия (ОШ 0,65; ДИ 0,53–0,80, $p < 0,001$) [59]. Имплантация стента с лекарственным покрытием оказалась безопаснее, чем использование стента без покрытия, и ассоциировалось с низким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [54].

Появление стентов нового поколения с лекарственным покрытием, таких как Xience V, Xience Prime, Biomatrix Flex, Resolute, Integrity, TITAN 2 и других, привело к еще большему снижению показателей летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых катастроф в госпитальный и отдаленный периоды за счет совершенствования их технических характеристик и свойств лекарственного покрытия [39].

Относительно недавно появилась информация о так называемых «коронарных стентах четвертого поколения», которые полностью рассасываются в организме пациента в течение первого года после установки. Известно, что биорезорбируемые стенты будут изготавливаться из полимера молочной кислоты. В настоящее время активно ведутся исследования, оценивающие их эффективность.

Дезагрегантная и антикоагулянтная терапия больных пожилого и старческого возраста с острым инфарктом миокарда

Своевременное и рациональное назначение коронароактивных препаратов, дезагрегантов, гиполлипидемической терапии позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения и оптимизировать прогноз больных с острыми формами ИБС, в том числе у лиц пожилого возраста [28, 29]. При выборе антитромботического препарата и его дозировки следует учитывать пожилой возраст пациента с точки зрения профилактики возникновения побочных эффектов [37]. Рекомендуемая длительность двойной антиагрегантной терапии составляет 12 мес для всех пациентов с ОКС, независимо от стратегии реваскуляризации [37]. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов должны быть добавлены к аспирину как можно

раньше и приниматься 12 мес при отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений [37]. В настоящее время предпочтение отдается новому препарату — «Брилинта» (Тикагрелор). Брилинта спасает больше жизней при ОКС, снижая сердечно-сосудистую смертность, в сравнении с клопидогрелом [60].

Возобновление кровотока в окклюзированной артерии вызывает ряд процессов, объединенных в термин «реперфузионное» повреждение миокарда, которые негативно влияют на восстановление функции ишемизированного миокарда [1, 4, 25, 49]. В связи с этим, при первичной коронарной ангиопластике целесообразно применение ингибиторов гликопротеидов Pb/IIIa — Абсиксимаба, Тирофибана или Эптифибатиды, которые являются мощным антитромботическим средством и, в то же время, препятствуют реперфузионному повреждению миокарда. Наиболее изученным и эффективным препаратом из группы ингибиторов гликопротеидов Pb/IIIa является Интегрилин (Эптифибатид). Рутинное назначение Интегрилина достоверно снижает риск развития ИМ и повышает выживаемость пациентов после коронарных вмешательств [58].

Бивалирудин можно использовать в качестве антикоагулянта при первичном ЧКВ, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения [35]. У больных с ИМ PST при применении бивалирудина во время первичного ЧКВ число неблагоприятных клинических явлений и крупных кровотечений через 1 год было ниже по сравнению с применением гепарина плюс ингибитор гликопротеиновых рецепторов Pb/IIIa [47]. Данные HORIZONS-AMI за 3 года наблюдения показали достоверное преимущество бивалирудина по сравнению с гепарином в сочетании с блокаторами гликопротеиновых рецепторов Pb/IIIa в отношении летальности, тромбоза стента и повторного ИМ [57, 48].

Сравнение эффективности разных видов реваскуляризации

ЧКВ и аортокоронарное шунтирование (АКШ) не конкурируют между собой, каждый из этих методов имеет свои показания и противопоказания. Следует отметить, что качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС после ЧКВ в раннем послеоперационном периоде существенно выше, чем после АКШ, что связано с меньшей операционной травмой для пациента. Как правило, для пациентов старших возрастных

групп характерно многососудистое поражение, при котором выполнение КШ позволяет достичь более полной реваскуляризации миокарда, однако выполнение ЧКВ существенно повышает качество жизни пожилых пациентов уже в ближайшем послеоперационном периоде, что для этой категории пациентов является наиболее актуальным [14]. Только при невозможности проведения полной или адекватной частичной реваскуляризации путем ангиопластики целесообразно проведение АКШ [14]. Имплантация коронарных стентов при множественном поражении коронарного русла является эффективным и безопасным методом лечения как стенокардии напряжения, так и ОКСБ PST . Малоинвазивное лечение позволяет не только значительно уменьшить степень выраженности симптоматики коронарной болезни сердца, но и снизить частоту коронарных катастроф, не уступая по всем основным показателям эффективности операции АКШ [23]. Тем не менее, АКШ остается стандартом лечения пациентов с многососудистым поражением, так как использование АКШ по сравнению с ЧКВ дает более низкий показатель комбинированной конечной точки основных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий в течение 1 года [56].

Актуальным остается вопрос выбора метода повторной реваскуляризации миокарда при возврате стенокардии III–IV ФК после АКШ. Как было отмечено в исследовании PREVENT IV, трехлетняя частота повторной реваскуляризации миокарда у пациентов, перенесших аутовенозное АКШ, составляет 15,6 %. При повторных открытых операциях на сердце наблюдается увеличение риска госпитальной летальности в 3 раза по сравнению с первичным КШ (операционная летальность при рещунтировании колеблется от 3 до 11 %, при третьей операции — до 12 %), а при повторной ангиопластике — 0,3–2,3 % [7]. В данной ситуации предпочтительнее и эффективнее при долгосрочном прогнозировании выполнение стентирования нативных пораженных коронарных артерий.

Профилактика инфаркта миокарда

Пациенты, страдающие стенокардией напряжения, пациенты с нестабильной стенокардией и те, кто перенес ИМ, нуждаются в скорейшем проведении ангиографии коронарных артерий. Своевременность проведения реваскуляризации миокарда напрямую зависит от сроков проведения коронарографии. Именно эта инвазивная диагно-

стическая процедура дает ответ на вопрос, какой истинный риск развития ИМ и какая дальнейшая хирургическая тактика реваскуляризации миокарда приемлема в каждом конкретном случае [13]. Своевременно выполненное стентирование коронарных артерий способно не только защитить гериатрических пациентов от возможного ОИМ, внезапной преждевременной смерти, но и существенно повысить качество жизни. Пациентам с ОИМ показано выполнение экстренной диагностической ангиографии коронарных артерий уже в первые часы инфаркта, что дает возможность проведения коронарной ангиопластики в острейшем периоде ИМ, то есть в первые 6 ч от момента возникновения болевого синдрома. Данное оперативное вмешательство предотвращает целый ряд серьезных осложнений. Благодаря своевременному восстановлению кровотока по инфаркт-зависимой артерии не происходит формирования аневризмы сердца и прогрессирования сердечной недостаточности [2].

При наличии противопоказаний для выполнения стентирования коронарных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС рассматривается вопрос о выполнении им реваскуляризации миокарда методом АКШ. Однако у таких пациентов выполнение последнего связано с большим риском для жизни из-за наличия у них сопутствующей тяжелой патологии [2].

В связи с этим, частичная реваскуляризация миокарда с помощью коронарной ангиопластики является методом выбора в лечении разных форм ИБС и коррекции сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп при отказе пациента от АКШ или при наличии противопоказаний для его выполнения (анатомические особенности, тяжелая сопутствующая патология) [13].

Литература

1. Амосова Е. Н., Дыкун Я. В., Мишалов В. Г. Руководство по тромболитической терапии. К.: IT-studio, 1998. С. 51–59.
2. Анисимов В. Н., Баранов В. С., Хавинсон В. Х. Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности и продление трудоспособного периода жизни населения»: Метод. рекомендации. СПб.: ИПК «КОСТА», 2008.
3. Бабунашвили А. М., Иванов В. А., Дундуа Д. П. и др. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики // Кардиология. 2004. № 5. С. 23–30.
4. Бобров В. А., Симорот В. Н. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции // Тер. арх. 1993. Т. 65. № 9. С. 56–62.
5. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г., Бузиашвили Ю. И. Эндovasкулярная хирургия у больных ишемической болезнью

сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008. С. 514–524.

6. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2011 год. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012.

7. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г., Закарян Н. В. и др. Рентгенэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008. С. 206–216.

8. Васильева Е. Ю., Скрыпник Д. В., Назаров А. В. и др. Сравнение эффективности первичного чрескожного коронарного вмешательства, тромболитической терапии и фармакоинвазивной реперфузии у пациентов ОИМ-ST // В сб.: Тезисы IV Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов. М., 21–23 марта 2011 г.

9. Долженко М. Н., Довганич Н. В. Реперфузионные аритмии: новый взгляд на старую проблему // Медицина неотложных состояний. 2008. Т. 3. № 16. С. 43–47.

10. Зырянов И. П., Кузнецов В. А., Бессонов И. С. и др. Особенности чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ОКС после догоспитального тромболитика // В сб.: Тезисы IV Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов. М., 21–23 марта 2011 г.

11. Козлов К. Л. Интервенционная пластика венечных артерий. СПб.: Элби, 2000. С. 3.

12. Козлов К. Л. Интервенционная радиология в развитии диагностики и лечения атеросклеротических поражений коронарных артерий (экспериментальные и клинические исследования): Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2000.

13. Козлов К. Л., Шанин В. Ю. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.

14. Козлов К. Л., Хубулава Г. Г., Белевитин А. Б. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Изд-во РАМН, 2007.

15. Коротков Д. А. Частичная реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с различными формами ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2004.

16. Кривонос Д. С. Оптимизация лечения больных пожилого и старческого возраста инфарктом миокарда посредством реваскуляризации в сочетании и инотропной стимуляцией и миокардиальной разгрузкой: Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2007.

17. Курочкина О. Н., Боянкова Н. М., Богомолов А. Н. Анализ регистра больных инфарктом миокарда // Сердце. 2011. № 2 (58). С. 67–71.

18. Курочкина О. Н., Боянкова Н. М., Богомолов А. Н. и др. Госпитальная летальность больных с инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом // В сб.: Неотложная кардиология—2011: Материалы Всерос. конф. М., 24–25 ноября 2011. С. 36–37.

19. Курочкина О. Н., Ниязметова А. В., Габова В. Н. Возрастные и гендерные особенности больных с острым инфарктом миокарда и различной степенью почечной дисфункции // В сб.: Неотложная кардиология—2011. Материалы Всерос. конф. М., 24–25 ноября 2011. С. 16.

20. Курочкина О. Н., Ниязметова А. В., Габова В. Н. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных с острым инфарктом миокарда и различной степенью почечной дисфункции // В сб.: Неотложная кардиология—2011. Материалы Всерос. конф. М., 24–25 ноября 2011. С. 16.

21. Курочкина О. Н., Хохлов А. Л., Богомолов А. Н. Лечение больных с первичным и повторным инфарктом миокарда в специализированном медицинском учреждении // Фармакоэкономика. 2012. № 1. С. 59–60.

22. Макарычева О. В., Хмара Т. Н., Назаров А. В. и др. Экстренное чрескожное вмешательство и госпитальный прогноз у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST со сниженной функцией почек // В сб.: Тезисы IV Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов. М., 21–23 марта 2011 г.

23. Манченко И., Обрезан А., Седова Е. и др. Возможности выполнения чрескожных коронарных вмешательств больным многососудистой коронарной болезнью сердца // В сб.: Материалы II Науч.-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии: профилактика, диагностика и лечение осложнений». СПб., 21–22 октября 2011 г.
24. Мачитидзе Е. Ц., Иоселиани Д. Г. Влияет ли на госпитальный прогноз больных с Q-образующим ОИМ эндоваскулярная реперфузия миокарда в первые часы заболевания? // Междунар. журн. интервенционной кардиологии. 2010. № 20. С. 11–15.
25. Пархоменко А. Н., Брыль Ж. В. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных исследованиях // Укр. кардиол. журн. 2000. № 5–6. С. 95–99.
26. Рабкин И. Х., Абугов А. М., Старикова В. Б. и др. Первый опыт и возможности рентгеноэндоваскулярной дилатации стенозов коронарных артерий // Кардиология. 1983. № 6. С. 17–21.
27. Рабкин И. Х., Матевосов А. Л., Готман Л. Н. Рентгеноэндоваскулярная хирургия: Рук. для врачей. М.: Медицина, 1987. С. 41–42.
28. Репин А. Н., Сыркина А. Г., Марков В. А. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Клин. мед. 2006. № 3. С. 39–43.
29. Рибера-Кассадо Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система // Клин. геронтол. 2000. № 11–12. С. 28–36.
30. Руда М. Я. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2007. № 6 (8). Прилож. 1.
31. Рябова Т. Р., Соколов А. А., Дудко В. А. и др. Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. 2002. № 9. С. 30–34.
32. Савченко А. П., Черкавская О. В., Руденко Б. А. и др. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: Рук. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
33. Седова Е. В., Алексеева Н. С., Козлов К. Л. и др. Время «door-to-balloon» как показатель качества оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в стационаре с круглосуточно работающей ангиографической лабораторией // В сб.: Тезисы IV Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов. М., 21–23 марта 2011 г.
34. Следзевская И. К., Ильяш М. Г. Прогнозирование эффективности восстановительного лечения у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. 1991. № 10. С. 27–29.
35. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American college of cardiology foundation / American heart association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions // J. Amer. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 24. P. e44–e122.
36. Dotter C., Judkins M. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of new technique and a preliminary report of its application // Circulation. 1964. Vol. 30. P. 861–862.
37. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Europ. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.
38. Favaloro R. G. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1969. Vol. 58. P. 178–184.
39. Giulio G. S., Bindu K., Patrick W. S. et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4-year follow-up of randomized non-inferiority trial // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1940–1948.
40. Go A. S., Chertow G. M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 1296–1305.
41. Gruentzig A. R. Die percutane transluminal Recanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem doppelumigen Dilatations-Katheter // Fortschr. Roentgenstr. 1976. Bd. 124. S. 80.
42. Gruentzig A. R., Kumpe D. A. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruentzig balloon catheter // Amer. J. Roentgenol. 1979. Vol. 132. P. 547.
43. Gruentzig A. R., Myler R. K., Hanna E. S. et al. Coronary transluminal angioplasty // Circulation. 1977. Vol. 84 (III). P. 55–56.
44. Henriques J., Zijlstra F., Ottervanger J. et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction // Europ. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 1112–1117.
45. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early: InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction // Europ. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 2005–2013.
46. Izumikawa T., Sakamoto S., Takeshita S. et al. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with unprotected left main coronary artery occlusion // Catheter Cardiovasc. Interv. 2010. Vol. 11. P. 202–203.
47. Mehran R., Lansky A. J., Witzentichler B. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 1149–1159.
48. Mukherjee D. Antithrombotics and stent type for primary PCI // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 2154–2156.
49. Opie L. H. Reperfusion injury and its pharmacological modification // Circulation. 1989. Vol. 80. № 4. P. 1049–1061.
50. Puel J., Joffe F., Rousseau H. et al. Endoprotheses coronariennes auto-expansives dans le prevention des restenosis après angioplastie transluminal // Arch. Mai. Coeur. 1987. Vol. 8. P. 1311–1312.
51. Rodés-Cabau J., Deblois J., Bertrand O. F. et al. Non randomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians // Circulation. 2008. Vol. 118. № 23. P. 2374–2381.
52. Roubin G. S., Cannon A. D., Agrawal S. K. et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty // Circulation. 1992. Vol. 85. P. 916–927.
53. Ryden L., Simoons M. L. The European Society of Cardiology into the next decade // Europ. Heart J. 2000. Vol. 21. № 15. P. 1193–1201.
54. Sattur S., Orshaw P., Boura J. et al. Long-term safety and effectiveness of drug-eluting stents compared to bare metal stents in ST elevation myocardial infarction: Findings from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) Registry // J. Interv. Cardiol. 2012. Vol. 25. P. 28–36.
55. Serruys P. W., Kutryk M. J. B., Ong A. T. L. Coronary-artery stents // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 483–495.
56. Serruys P. W., Morice M. C., Kappelin A. P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // New Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 961–972.
57. Stone G. W., Witzentichler B., Guagliumi G. et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 2193–2204.
58. The ESPRIT Investigators // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 2037–2044.
59. Wallace E. L., Abdel-Latif A., Charnigo R. et al. Meta-analysis of long-term outcomes for drug-eluting stents versus

bare-metal stents in primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109. № 7. P. 932–940.

60. Wallentin L., Richard C., Andrzej B. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1045–1057.

61. Wang C. H., Jin X. F., Fang Q. et al. Effects of hemoglobin levels on long-term prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011. Vol. 91. № 42. P. 3003–3006.

62. Westerhout C. M., Bonnefoy E., Welsh R. C. et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST // *Amer. Heart J.* 2011. Vol. 161. № 2. P. 283–290.

63. Windecker S., Remondino A., Eberli F. et al. Sirolimus-eluting and Paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 653–662.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 151–160

A. N. Bogomolov^{1,2}, K. L. Kozlov², O. N. Kurochkina³, I. B. Oleksyuk^{1,2}

CORONARY STENTING IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (REVIEW)

¹Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, St. Petersburg 194175; e-mail: aendru@mail.ru; ²Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³Komi Branch of Kirov State Medical Academy, 11 ul. Babushkina, Syktyvkar 167000; e-mail: olga_kgma@mail.ru

Cardiovascular disease and coronary heart disease are now the leading causes of death and disability in elderly and senile age. Patients with acute coronary syndrome (ACS) and myocardial infarction (MI) constitute a large portion of emergency hospital admissions among patients with cardiovascular diseases. According to numerous studies, the coronary artery stenting in MI is an effective procedure for the superior results of all the hither to known methods of treatment of ACS. However, the role of endovascular treatment in the acute period of MI in Russia remains underestimated due to lack of awareness of cardiologists and specialists in primary care on this issue. Review of leading Russian and foreign advice and articles on the algorithm of patient care in elderly with ACS and systematization of the information can objectively evaluate the benefits of interventional procedures in the shortest time in AMI.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, angioplasty, stenting, elderly age

Н. А. Куницкая^{1, 2, 3}, Л. С. Козина³, А. К. Уткин⁴, А. А. Уткина⁴

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПОДАГРОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная, 41;

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, 197314 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

e-mail: scvssd@yandex.ru; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург,

пр. Динамо, 3; ⁴ Ярославская государственная медицинская академия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

У пожилых пациентов с подагрой и метаболическим синдромом наблюдают хроническое воспаление и синдром эндогенной интоксикации. Характерной особенностью последнего является преобладание *N*-пропанола, этилового спирта, метанола и мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, хроническое воспаление, пожилые пациенты

Важным звеном в условиях хронического воспаления является синдром эндогенной интоксикации (ЭИ), который наиболее изучен при острых патологических процессах (остром воспалении), имеющих место, в основном, в хирургической практике. Однако хорошо известно, что при подагрическом артрите имеет место хронический вариант воспаления. Также в условиях хронического воспаления происходит активизация процессов ПОЛ, которые приводят к образованию как продуктов ПОЛ, так и продуктов ЭИ [2, 3].

По современным представлениям, свободно-радикальное окисление является одним из компонентов нормального течения метаболических процессов и протекает непрерывно во всех тканях организма человека. Оптимальная интенсивность ПОЛ жизненно важна для постоянного обновления биологических мембран и наработки мембрано-локализованных ферментов. Свободнорадикальное окисление играет существенную роль в регуляции мембранной проницаемости, в транспорте питательных и регуляторных веществ через клеточные мембраны, в переносе электронов в цепи дыхательных ферментов [1, 4, 5]. Значительное возрастание интенсивности, избыточность ПОЛ приводит к повреждению клеток и тканей организма. Можно предположить, что чем дольше имеет место воспа-

ление, тем большее количество продуктов ЭИ вырабатывается [1, 3].

В течение последних лет общепризнанным биохимическим маркером наличия синдрома ЭИ является содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ; иное название — молекулы средней массы, или средние молекулы).

ВНСММ представляют собой небелковые вещества любой природы (мочевина, креатинин, глюкоза, мочевая кислота, молочные и другие органические кислоты, аминокислоты, фосфолипиды, продукты свободнорадикального ПОЛ, промежуточного метаболизма и т. д.), накапливающиеся в организме в концентрациях, превышающих нормальные. Существенная особенность ВНСММ заключается в их отчетливо выраженной высокой биологической активности. Накопление ВНСММ не только является маркером ЭИ, в дальнейшем они усугубляют течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и органов. Несмотря на большое количество работ, окончательно пул среднемолекулярных пептидов не идентифицирован, однако точно установлено, что в состав ВНСММ входят компоненты пептидной природы, а также производные олигоспиртов и глюкуроновой кислоты. Среднемолекулярные пептиды способны соединяться и блокировать рецепторы любой клетки, неадекватно влияя на её метаболизм и функции, влияя на тонус гладкомышечных клеток и на трансваскулярный транспорт. Считается, что токсическое влияние могут оказывать накапливающиеся в нефизиологических концентрациях промежуточные и конечные продукты нормального и нарушенного обмена белкового и липидного обмена [2, 4]. В литературе отсутствуют данные об изучении этого синдрома у пациен-

тов с подагрой и метаболическим синдромом, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель — изучение особенностей ЭИ у пациентов пожилого возраста с подагрой и метаболическим синдромом.

Материалы и методы

В исследовании представлены результаты обследования 230 пациентов с первичной хронической подагрой и метаболическим синдромом (МС). В исследуемой группе преобладали мужчины — 198 (86 %), женщин — 32 (14 %). Возраст больных — 28–75 лет, средний возраст — $64,3 \pm 0,7$ года. Контрольную группу составили 35 практически здоровых человека, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. В ней также преобладали мужчины — 29 (85 %), женщин — 6 (15 %). Возраст обследованных — 44–76 лет, средний возраст — $65,2 \pm 0,2$ года.

Диагноз подагры устанавливали на основании классификационных критериев S. L. Wallace и соавт. [6], рекомендованных к широкому использованию в 2001 г. В соответствии с указанными критериями, подагру верифицировали при обнаружении кристаллов моноурата натрия с помощью поляризационной микроскопии в доступных для исследования средах (синовиальной жидкости,

тофусе) или наличии шести из двенадцати клинических признаков. Классические признаки подагрического артрита, сопровождающиеся гиперурикемией, наблюдали практически у всех больных, у $1/4$ — в сочетании с тофусами (табл. 1).

Диагностическая пункция суставов была проведена 98 (42,62 %) больным, и в 41 случае (17,82 %) при поляризационной микроскопии были обнаружены кристаллы моноурата натрия. У 15 (6,52 %) больных кристаллы моноурата натрия найдены в содержимом подкожных тофусов.

Всех пациентов с подагрой разделили на две подгруппы в зависимости от возраста (согласно классификации ВОЗ, 1982 г.): 1-я — до 60 лет; 2-я — старше 60 лет. В 1-ю подгруппу вошли 159 (69,1 %) пациентов, средний возраст — $49,6 \pm 0,5$ года (34–59 лет) с длительностью заболевания в среднем $6,9 \pm 0,4$ года (4–9 лет). Во 2-ю подгруппу вошел 71 (30,8 %) пациент, средний возраст — $67,6 \pm 0,4$ года (60–79 лет) с длительностью заболевания в среднем $11,09 \pm 1,1$ года (5–25 лет).

Всем пациентам были сделаны клинические анализы крови, определены сывороточные уровни печеночных ферментов, билирубина, фибриногена, белковых фракций, сывороточные уровни мочевины и креатинина.

О состоянии реакций свободнорадикального окисления липидов судили по показателям содержания промежуточных продуктов ПОЛ,

Таблица 1

Распределение пациентов по симптомам подагры

Критерий	Пациенты, n=230	
	абс. число	%
А. Наличие характерных монокристаллических уратных кристаллов в синовиальной жидкости	41	17,82
Б. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией)	15	6,52
В. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков		
1. Максимальное воспаление сустава в первый день	213	92,60
2. Наличие более чем одной атаки артрита	199	86,52
3. Моноартрит	164	71,30
4. Покраснение суставов	219	95,21
5. Боль и воспаление плюснефалангового сустава (ПФС) I пальца	167	72,6
6. Асимметричное воспаление ПФС	87	37,82
7. Одностороннее поражение тарзальных суставов	113	49,15
8. Подозрение на тофусы	53	24,13
9. Гиперурикемия	230	100
10. Асимметричное воспаление суставов	95	41,30
11. Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании	147	63,91
12. Отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости	0	0

Таблица 2

Содержание продуктов эндогенной интоксикации в крови пациентов

Показатель, группа	$M \pm m$	Min; Max	Me (QL; QU)
Углеводороды C3-C7, мкг/мл			
1-я, n=159	0,053±0,007*	0,002; 0,658	0,035 (0,022; 0,074)
2-я, n=71	0,041±0,004*	0,003; 0,143	0,036 (0,021; 0,065)
контрольная, n=35	0,002±0,0005	0,009; 0,003	0,002 (0,002; 0,003)
Ацетон, мкг/мл			
1-я, n=159	0,861±0,050*	0,031; 2,31	0,771 (0,479; 1,103)
2-я, n=71	0,822±0,085*	0,235; 2,310	0,618 (0,401; 1,01)
контрольная, n=35	0,005±0,0002	0,004; 0,006	0,005 (0,004; 0,006)
Диацетил, мкг/мл			
1-я, n=159	0,048±0,012	0,003; 0,310	0,025 (0,019; 0,058)
2-я, n=71	0,042±0,013	0,006; 0,202	0,022 (0,013; 0,059)
контрольная, n=35	0	–	–

Здесь и в табл. 3–5: $p < 0,01$, * $p < 0,05$ **

Таблица 3

Содержание альдегидов в крови пациентов

Альдегид, группа	$M \pm m$	Min; Max	Me (QL; QU)
Ацетальдегид, мкг/мл			
1-я, n=159	0,085±0,004**	0,015; 0,263	0,077 (0,058; 0,1)
2-я, n=71	0,083±0,008**	0,024; 0,225	0,075 (0,04; 0,09)
контрольная, n=35	0,016±0,002	0,013; 0,018	0,017 (0,014; 0,018)
Пропионовый, мкг/мл			
1-я, n=159	0,004±0,000	0,000; 0,019	0,003 (0,001; 0,005)
2-я, n=71	0,004±0,000	0,000; 0,019	0,004 (0,002; 0,006)
контрольная, n=35	0,004±0,0008	0,003; 0,006	0,004 (0,003; 0,005)
Изомасляный, мкг/мл			
1-я, n=159	0,014±0,002**	0,000; 0,184	0,004 (0,001; 0,015)
2-я, n=71	0,015±0,002**	0,000; 0,071	0,006 (0,001; 0,029)
контрольная, n=35	0,005±0,001	0,004; 0,007	0,004 (0,004; 0,005)
Изовалериановый, мкг/мл			
1-я, n=159	0,004±0,000	0,000; 0,016	0,003 (0,001; 0,006)
2-я, n=71	0,004±0,000	0,016; 0,001	0,003 (0,001; 0,006)
контрольная, n=35	0,001±0,0001	0,001; 0,0014	0,011 (0,001; 0,0013)
<i>N</i> -валериановый, мкг/мл			
1-я, n=159	0,003±0,000	0,000; 0,007	0,003 (0,002; 0,004)
2-я, n=71	0,003±0,000	0,000; 0,006	0,003 (0,002; 0,004)
контрольная, n=35	0	–	–
<i>N</i> -масляный, мкг/мл			
1-я, n=159	0,007±0,000	0,000; 0,045	0,002 (0,001; 0,008)
2-я, n=71	0,007±0,001	0,001; 0,038	0,002 (0,001; 0,007)
контрольная, n=35	0,001±0,0001	0,001; 0,0014	0,0011 (0,001; 0,0012)
Кротоновый, мкг/мл			
1-я, n=159	0,020±0,003	0,006; 0,059	0,015 (0,012; 0,019)
2-я, n=71	0,030±0,013	0,004; 0,137	0,015 (0,013; 0,023)
контрольная, n=35	0,009±0,02	0,005; 0,09	0,09 (0,08; 0,09)

определяемых методом газожидкостной хроматографии с использованием анализа равновесной паровой фазы (АПР или «HEADSPREAD» анализ). В результате анализа продуктов метаболизма получили профили «нормальных» метаболитов и профили метаболитов, «измененные» в результате заболевания. Метод АПР дает возможность определения летучих компонентов в объектах, прямой ввод которых в газовый хроматограф невозможен из-за нежелательного загрязнения колонки, присутствия разлагающих веществ. Для обработки полученных данных использовали программную систему Statistica for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402С29502 ЗФА).

Результаты и обсуждение

Известно, например, что ацетон, этиловый спирт и ацетальдегид образуются при нормальном функционировании метаболических процессов, в то время как у пациентов с нарушениями углеводного обмена они присутствуют в повышенном количестве и оказывают уже патологическое влияние. Так, в результате повышенного содержания ацетона и ацетальдегида происходит значительная дезорганизация внутримитохондриального матрикса и уменьшение фонда свободного HS-КоА. Дефицит последнего тормозит процессы окисления углеводов и жирных кислот, поставляющих восстанови-

Таблица 4

Содержание спиртов в крови пациентов

Спирт, группа	$M \pm m$	Min; Max	Me (QL; QU)
Метанол, мкг/мл			
1-я, n=159	1,639±0,110*	0,018; 5,87	1,32 (0,944; 2,14)
2-я, n=71	1,837±0,166*	0,256; 4,774	1,627 (1,101; 2,440)
контрольная, n=35	0,75±0,13	0,06; 0,9	0,76 (0,7; 0,8)
Этанол, мкг/мл			
1-я, n=159	0,767±0,081*	0,04; 4,0	0,41 (0,22; 1,03)
2-я, n=71	0,837±0,079*	0,045; 6,91	0,41 (0,22; 1,12)
контрольная, n=35	0,05±0,009	0,03; 0,06	0,05 (0,04; 0,06)
Третичный бутанол, мкг/мл			
1-я, n=159	0,118±0,016	0,003; 0,734	0,116 (0,077; 0,141)
2-я, n=71	0,126±0,022	0,003; 0,439	0,131 (0,032; 0,169)
контрольная, n=35	0	–	–
Изопропанол, мкг/мл			
1-я, n=159	0,084±0,015	0,008; 0,83	0,050 (0,024; 0,098)
2-я, n=71	0,072±0,014	0,008; 0,376	0,052 (0,034; 0,065)
контрольная, n=35	0	–	–
Вторичный бутанол, мкг/мл			
1-я, n=159	0,027±0,002*	0,007; 0,09	0,022 (0,016; 0,036)
2-я, n=71	0,032±0,004*	0,01; 0,13	0,028 (0,01; 0,03)
контрольная, n=35	0,006±0,001	0,004; 0,008	0,007 (0,05; 0,07)
<i>H</i> -пропанол, мкг/мл			
1-я, n=159	0,018±0,001**	0,016; 0,026	0,016 (0,016; 0,018)
2-я, n=71	0,032±0,009	0,016; 0,058	0,026 (0,021; 0,042)
контрольная, n=35	0,013±0,004	0,01; 0,012	0,012 (0,1; 0,7)
<i>H</i> -бутанол, мкг/мл			
1-я, n=159	0,022±0,002	0,003; 0,116	0,018 (0,006; 0,033)
2-я, n=71	0,028±0,011	0,005; 0,226	0,01 (0,006; 0,028)
контрольная, n=35	0	–	–
Амиловый спирт, мкг/мл			
1-я, n=159	0,497±0,014**	0,011; 0,424	0,067 (0,03; 0,101)
2-я, n=71	0,086±0,015*	0,011; 0,424	0,075 (0,027; 0,101)
контрольная, n=35	0,395±0,031	0,09; 0,8	0,11 (0,1; 0,7)
Изоамиловый спирт, мкг/мл			
1-я, n=159	0,015±0,002**	0,002; 0,126	0,010 (0,005; 0,015)
2-я, n=71	0,010±0,011**	0,002; 0,036	0,008 (0,004; 0,010)
контрольная, n=35	0,005±0,001	0,001; 0,007	0,005 (0,005; 0,006)

тельные эквиваленты в дыхательную цепь митохондрий, где потребляется кислород и образуется АТФ (именно эта АТФ используется для всех видов функциональных и синтетических процессов в гепатоцитах). Митохондрии в связи с этим испытывают дефицит в сукцинате — наиболее мощном энергетическом источнике среди всех субстратов цикла трикарбоновых кислот. Все это ведет к ис-

тощению запасов гликогена в печени, гипогликемии (вплоть до гипогликемической комы), развитию метаболического ацидоза и нарушению обмена липидов в печени (накопление триглицеридов). Проведенное исследование выявило повышенное содержание ацетона, ацетальдегида и этилового спирта у всех пациентов (табл. 2).

Проведенный анализ выявил повышенное содержание ацетальдегида, изо-масляного, изовалерианового, *H*-масляного и кротонового альдегидов у всех пациентов. Различий среди пациентов среднего и пожилого возраста в содержании данных продуктов метаболизма не наблюдали. Содержание пропионового альдегида было в пределах нормы (табл. 3).

Другие продукты ЭИ, в частности спирты (за исключением этанола), образуются в результате сложных реакций и обнаруживаются только в патологических состояниях. Проведенное исследование выявило значимое повышение содержания этилового и метилового спиртов, а также и более токсичных спиртов — третичного бутанола, изопропанола, вторичного бутанола, *H*-пропанола, *H*-бутанола, амилового и изоамилового

— у всех обследованных пациентов (табл. 4).

Учитывая факт, что и избыточное количество продуктов метаболизма, образующихся в норме, является токсичным для организма, было проведено исследование их содержания в крови у пациентов. Анализ полученных данных выявил тенденцию к более значимому содержанию глюкозы

у пациентов 2-й подгруппы, а такие показатели, как мочевина, креатинин и мочевая кислота, были достоверно повышены у всех пациентов и не имели различий в зависимости от возраста (табл. 5).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи возраста со следующими показателями ЭИ: *H*-пропанолом ($r=0,6$; $\rho<0,05$), этиловым спиртом ($r=0,52$; $\rho<0,05$), метанолом ($r=0,61$; $\rho<0,05$) и мочевой кислотой ($r=0,45$; $\rho<0,05$).

Выводы

У пожилых пациентов с подагрой и метаболическим синдромом имеет место хроническое воспаление, в условиях которого формируется синдром эндогенной интоксикации.

Характерной особенностью последнего является преобладание *H*-пропанола, этилового спирта, метанола и мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов.

Литература

1. Jang X. L., Li M., Zhou J. G. et al. Plasma paraoxonase-1, oxidized low-density lipoprotein and lipid peroxidation levels in gout patients // *Cell Biochem. Biophys.* 2011. Vol. 61. № 2. P. 461–466.

2. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. № 7. P. 1229–1238.

3. Noma K., Goto C., Nishioka K. et al. Roles of Rho-associated kinase and oxidative stress in the pathogenesis of aortic stiffness // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 698–705.

4. Sanchez-Lozada L. G., Soto V., Tapia E. et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008. Vol. 295. № 4. P. 1134–1141.

5. Sautin Y. Y., Nakagawa T., Zharikov S. et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative / nitrosative stress // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 293. № 2. P. 584–596.

6. Wallace S. L., Robinson H., Masi A. T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout // *Arthr. Rheum.* 1977. Vol. 20. P. 895–900.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 161–165

N. A. Kunitskaya^{1,2,3}, L. S. Kozina³, A. K. Utkin⁴, A. A. Utkina⁴

THE PECULIARITIES OF CHRONIC INFLAMMATION IN ELDERLY PATIENTS WITH GOAT AND METABOLIC SYNDROME

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; ² V. A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, 2 ul. Akkuratova, St. Petersburg 197314; e-mail: scvssd@yandex.ru; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110; ⁴ Yaroslavl State Medical Academy, 5 ul. Revolyutsionnaya, Yaroslavl 150000

The patients with gout and metabolic syndrome have the chronic inflammation and the syndrome of endogenous intoxication. Characteristic of the latter is the prevalence of *H*-propanol, ethyl alcohol, methanol and uric acid in blood serum of the elderly patients.

Key words: gout, metabolic syndrome, chronic inflammation, elderly patients

П. И. Кудрина¹ А. Л. Арьев²

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км: e-mail: pkudrina@bk.ru; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Проведено нейровизуализационное исследование 345 больных с цереброваскулярной патологией, из них 139 — с ишемическими инсультами (ИИ) в каротидных бассейнах, 206 — с хронической ишемией мозга (ХИМ); с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии (ДЭ-1) — 91 больной, с ДЭ II стадии (ДЭ-2) — 115. Все пациенты были разделены на две группы — основную, включающую 4 подгруппы, и контрольную. Критериями деления основной группы явились регион проживания и национальность. У больных с ИИ изучали размеры постишемических изменений, кист. У больных с ХИМ определяли изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоза), анализировали состояние ликворной системы. При МРТ у больных с ИИ выявлены самые разные по объему и локализации очаги ишемического поражения головного мозга; в процессе лечения, в динамике, по результатам морфометрического анализа наблюдали уменьшение прироста объема очага. Наиболее распространенными изменениями состояния вещества головного мозга и его ликворной системы, определяемых с помощью МРТ у больных с ХИМ, явились расширение ликворных пространств и атрофические изменения перивентрикулярной зоны в виде пониженной плотности белого вещества мозга, а также истинные атрофии, которые чаще наблюдали у больных 2-й и 4-й подгрупп. У представителей же 1-й подгруппы даже явления лейкоареоза отмечали только легкой степени выраженности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, хроническая ишемия мозга, регион, МРТ, пожилой и старческий возраст

Метод МРТ основан на регистрации электромагнитного излучения ядер водорода, возникающего под влиянием постоянного или переменного магнитного поля. МРТ отражает не только структурные изменения исследуемых тканей, но и в некоторой степени их физико-химические свойства [2, 5, 8].

Ишемические изменения вещества головного мозга можно определить с помощью МРТ в первые 4 ч после инсульта, самые ранние — через 1 ч.

Преимуществом перед КТ является возможность определения более мелких очагов, включая лакунарные инфаркты. При МРТ у больных с атеросклерозом каротидных артерий и хронической ишемией мозга (ХИМ) выявлено, что лакунарные повреждения возникают, в основном, в зоне пограничного кровообращения, при этом для лакунарных инфарктов более характерно поражение белого вещества по сравнению с крупно-очаговыми инфарктами [1, 7, 9, 10]. При МРТ у больных с ХИМ выявляются изменения сосудистого характера как в белом, так и в сером веществе головного мозга (кисты размером менее 3 мм) [3, 4, 6, 11].

Цель исследования — определение особенностей возрастных изменений вещества головного мозга по результатам МРТ у лиц пожилого и старческого возраста — жителей Республики Саха (Якутия) из разнородных регионально-этнических групп, страдающих разными вариантами цереброваскулярной патологии, и определить категории пациентов с признаками ускоренного патологического старения ЦНС.

Материалы и методы

Были обследованы 345 больных с цереброваскулярной патологией, из них 139 — с ишемическими инсультами (ИИ) в каротидных бассейнах, 206 — с ХИМ: 91 пациент — с ДЭ I стадии, 115 — с ДЭ II стадии. Все больные за период наблюдения были госпитализированы в неврологическое отделение Гериатрического центра Республиканской больницы № 3. Критерием постановки диагноза явилось клинически и инструментально подтвержденное поражение сосудов головного мозга при соответствующей клинической картине рассматриваемых вариантов цереброваскулярной патологии.

Больные были подразделены на две группы: основную, включающую четыре подгруппы, и контрольную. Критериями подразделения основной группы явились регион проживания и национальность.

Основную группу составили 288 пациентов 60–85 лет: в 1-й подгруппе было 67 больных, проживающих в Арктическом районе, во 2-й — 73 больных, проживающих в Вилюйском районе, в 3-й — 76 больных коренной национальности, проживающих в Якутске, в 4-й — 72 из числа пришлового населения, также проживающих в Якутске. Эти зоны неодинаковы по своим климатогеографическим особенностям, а люди, проживающие в них, различались по образу жизни, характеру основных занятий, уровню цивилизации, укладу жизни, особенностям питания.

Контрольная группа состояла из 57 больных 35–55 лет с аналогичной патологией.

В зависимости от нозологического варианта цереброваскулярной патологии, больных также разделили на подгруппы А, Б и В: А — больные с ИИ; Б и В — больные с ДЭ I и II стадии, соответственно.

Больных с ИИ обследовали в динамике, начиная с острейшего периода заболевания. Левостороннюю локализацию ишемического очага наблюдали у 63 (45,3 %) пациентов, правостороннюю — у 76 (54,7 %).

Все исследования и методики лечения проводили на основе информированного согласия больных и их родственников в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993).

Из табл. 1 видно, что при соотношении мужчин и женщин с ИИ во всех группах преобладают мужчины (1-я подгруппа — 51,7%; 2-я — 57,2%; 3-я — 53,2%; 4-я — 53,6%). Это согласуется с представлениями российских ученых о том, что ИИ чаще встречается у мужчин, и это связано, видимо, с высоким распространением ряда факторов риска именно среди мужчин [Гусев Е. И. и соавт., 2008]. ХИМ чаще встречается у женщин, и это может быть объяснено большей средней продолжительностью жизни женщин [Кривошапкин В. Г., 2006]. В кон-

трольной группе ХИМ встречалась одинаково часто у представителей обоих полов.

По возрасту (табл. 2) в 1-й подгруппе преобладали лица 71–75 лет, во 2-й и 4-й было больше больных 60–65 лет, что особенно касалось лиц с ИИ ($p < 0,01$).

Всем пациентам проводили МРТ, больным с ИИ исследование выполняли в остром и восстановительном периодах. Использовали МР томограф «Магнитом» (OPEN, Германия). В стандартных режимах T_1 – T_4 морфометрическую обработку полученных изображений выполняли с применением программного обеспечения OSIRIS, позволяющего выполнять автоматическое выделение и сегментацию изображения с последующей статистической обработкой полученной информации. На МР томограммах область сосудистого бассейна головного мозга, где развился инфаркт, определяли в соответствии с зонами артериального кровоснабжения мозга. В восстановительном периоде инсульта изучали размеры постишемических изменений, кист.

Больным с ХИМ определяли изменение белого вещества головного мозга (лейкоареоза) на

Таблица 1

Распределение больных по полу

Группа	М		Ж		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Основная, n=288					
1-я подгруппа, n=67	34	51	33	49	>0,05
1А ИИ, n=29	15	51,7	14	48,3	>0,05
1Б ДЭI, n=16	8	50	8	50	>0,05
1В ДЭII, n=22	11	50	11	50	>0,05
2-я подгруппа, n=73	38	52	35	48	=0,05
2А ИИ, n=28	16	57,2	12	42,8	<0,05
2Б ДЭI, n=21	10	47,6	11	52	>0,05
2В ДЭII, n=24	12	50	12	50	>0,05
3-я подгруппа, n=76	38	50	38	50	>0,05
3А ИИ, n=32	17	53,2	15	46,8	<0,05
3Б ДЭI, n=20	10	50	10	50	>0,05
3В ДЭII, n=24	11	45,8	13	54,2	>0,05
4-я подгруппа, n=72	37	51,4	35	48,6	>0,05
4А ИИ, n=28	15	53,6	13	46,4	>0,05
4Б ДЭI, n=19	9	47,4	10	52,6	>0,05
4В ДЭII, n=25	13	52	12	48	>0,05
Контрольная, n=57					
А ИИ, n=22	13	59,1	9	40,9	<0,05
Б ДЭI, n=15	6	40	9	60	>0,05
В ДЭII, n=20	9	45	11	55	>0,05

Распределение больных основной группы по возрасту

Группа	Возраст, лет									
	60–65		66–70		71–75		76–80		>80	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Основная, n=288										
1-я подгруппа, n=67										
1А ИИ, n=29	6	20,7	5	17,3	8	27,6	6	20,7	4	13,8
1Б ДЭI, n=16	3	18,8	5	31,2	6	37,5	2	12,5		
1В ДЭII, n=22	6	27,3	3	13,6	8	36,4	4	18,2	1	4,5
2-я подгруппа, n=73										
2А ИИ, n=28	11	39,2	9	32,2	4	14,2	2	7,2	2	7,2
2Б ДЭI, n=21	9	42,9	6	28,6	4	19	2	9,5		
2В ДЭII, n=24	5	20,8	7	29,2	5	20,8	5	20,8	2	8,4
3-я подгруппа, n=76										
3А ИИ, n=32	5	15,6	6	18,8	7	21,8	10	31,3	4	12,5
3Б ДЭI, n=20	7	35,0	9	45	3	15	1	5		
3В ДЭII, n=24	2	8,4	6	25	8	33,3	5	20,8	3	12,5
4-я подгруппа, n=72										
4А ИИ, n=28	18	64,2	5	17,8	2	7,2	2	7,2	1	3,6
4Б ДЭI, n=19	8	42,1	6	31,5	4	21,1	1	5,3		
4В ДЭII, n=25	8	32	6	24	4	16	5	20	2	8

основании повышения интенсивности сигнала в перивентрикулярном белом веществе и в семиовальных центрах, анализировали состояние ликворной системы мозга — субарахноидальных пространств больших полушарий и мозжечка, желудочковой системы. По принятой в НИИ неврологии РАМН унифицированной оценке, степень выраженности расширения ликворных пространств, лейкоареоза, церебральной атрофии трактовали как легкую, умеренную, выраженную.

В комплексе лечебных мер всем больным проводили стандартную медикаментозную терапию, интенсивность которой зависела от давности патологического процесса. Больным с ИИ проводили комплексные реабилитационные меры.

Статистический анализ проводили на IBM-совместимом компьютере с использованием программ Microsoft Excel, Statistica, Biostat с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений. Использовали и непараметрические методы, в частности коэффициент корреляции Спирмена, тест Манна—Уитни. При первичной статистике применяли табличный экспресс-метод Стрелкова. Для каждой выборки показателей рассчитывали числовые характеристи-

ки распределения. Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками осуществляли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента при 95 % доверительном интервале [Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., 2000].

Результаты и обсуждение

МРТ головного мозга у больных, перенесших ИИ, проводили перед началом терапии в первые 12 ч от начала развития заболевания и далее на 3-и, 10-е и 30-е сутки (табл. 3). Изучение динамики морфометрических показателей не выявило значимых различий между группами в приросте объема очага поражения мозга у исследованных больных ($p > 0,05$) с ИИ. В подгруппах больных по отношению к локализации очага поражения в том или ином сосудистом бассейне также не выявлено положительного клинического эффекта в плане морфологических изменений, определяемых с помощью МРТ, у больных 2-й и 4-й подгрупп. На 10-е сутки заболевания отмечали тенденцию уменьшения прироста объема очага поражения в 3-й подгруппе.

При проведении нейровизуализационных исследований оказалось, что результаты, полученные у пациентов 1-й подгруппы, не отличаются от конт-

Результаты нейровизуализационных исследований у больных с ишемическим инсультом

Объем очага	Группы									
	Основная								Контрольная, n=22	
	1-я, n=29		2-я, n=28		3-я, n=32		4-я, n=28			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До лечения										
3,5–5,5 мм	10	34,5	9	32,2	11	34,3	9	32,2	9	40,9
1,5–3,0 мм	19	65,5	19	67,8	21	65,7	19	67,8	13	59,1
После лечения										
до 5 мм	10	34,5	20	71,4	14	43,7	21	75	6	27,3
до 3 мм	18	62,1	7	25	17	53,2	7	25	16	72,7
Расширение желудочков	5	17,3	6	21,4	6	18,7	6	21,4	3	13,6

рольных (табл. 4). У пациентов 1-й подгруппы, как и контрольной, оказалась минимальной выраженность лейкоареоза, который имел место у 25 и 20 %, соответственно. Данные по остальным группам представлены в табл. 4.

Состояние желудочковой системы не отличалось от контрольных показателей, что свидетельствовало об отсутствии значимых признаков внутренней гидроцефалии в подгруппе Б (6,6 и 6,3 %, соответственно). В подгруппе В чаще встречалось расширение желудочковой системы у больных 1-й подгруппы по сравнению с контрольной группой (легкая степень — 27,27 и 10,0 %; выраженная степень — 2,09 и 5 %, соответственно).

В подгруппе В зарегистрирована корковая атрофия, которую также почти одинаково встречали у больных данной группы — 13,64 и 10,0 %, соответственно.

Выраженная степень перивентрикулярного лейкоареоза была зарегистрирована больше у больных 2-й и 4-й подгрупп (42,86 и 45 %), а у пациентов 3-й подгруппы (36,84 %) — в подгруппе Б. У этих больных в подгруппе В по локализации превалировал субкортикальный лейкоареоз, приводящий к когнитивному дефекту вследствие разобщения лобной коры и базальных ганглиев (лит) — 20,83; 40; 29,16 %, соответственно. Интересен тот факт, что при этом была более высокая доля у пришлых (4-я подгруппа). Такую же тенденцию наблюдали и при корковой атрофии.

Признаки расширения желудочковой системы также чаще наблюдали в 4-й, 2-й и 3-й подгруппах (в подгруппе Б выраженная степень 25; 23,81; 5 %, соответственно, в подгруппе В — по 33,33 и 16 %, соответственно).

Таким образом, на основании наших наблюдений, было обнаружено, что более раннее старение

ЦНС чаще встречается у больных 4-й и 2-й подгрупп (пришлых и вилюйцев).

Выводы

При МРТ выявлены самые разные по объему и локализации очаги ишемического поражения головного мозга. В процессе лечения, в динамике, по результатам морфометрического анализа наблюдали уменьшение прироста объема очага, что было наиболее характерным для больных 1-й подгруппы — коренных жителей северного региона Якутии и контрольной группы — больных молодого и среднего возраста.

Наиболее распространенными изменениями состояния вещества головного мозга и его ликворной системы у больных с хронической ишемией мозга явились расширение ликворных пространств и атрофические изменения перивентрикулярной зоны в виде пониженной плотности белого вещества мозга (феномен лейкоареоза), а также истинные атрофии, которые чаще наблюдали у больных 2-й и 4-й подгрупп. У представителей же 1-й подгруппы даже явления лейкоареоза отмечали только легкой степени выраженности.

Результаты МРТ в целом у больных 1-й подгруппы оказались наиболее благоприятными и почти совпадали с результатами исследования больных контрольной группы.

При МРТ головного мозга у больных — представителей некоренного населения, у которых снижена общая адаптация организма к условиям Якутии, и у пациентов, живущих в экологически загрязненном Вилюйском регионе, выявлены прямые и косвенные признаки более выраженного старения ЦНС, проявляющегося разного рода церебральными атрофиями, лейкоареозом.

Распределение больных с дисциркуляторной энцефалопатией по результатам МРТ, n (%)

Результат МРТ	ДЭ-I, группы				Контрольная, n=15
	Основная				
	1-я, n=16	2-я, n=21	3-я, n=19	4-я, n=20	
Лейкоареоз перивентрикулярный					
легкий	4 (25,0%)	–	–	–	3 (20%)
умеренный	–	4 (19,1%)	3 (15,79%)	4 (20%)	–
выраженный	–	9 (42,86%)	7 (36,84%)	9 (45%)	–
Лейкоареоз субкортикальный					
легкий	–	–	4 (21,05%)	–	–
умеренный	–	–	–	–	–
выраженный	–	–	–	–	–
Расширение желудочковой системы					
легкое	1 (6,25%)	4 (19,05%)	9 (47,37%)	4 (20%)	1 (6,6%)
умеренное	1 (6,25%)	2 (9,53%)	4 (21,05%)	9 (45%)	–
выраженное	–	5 (23,81%)	1 (5,26%)	5 (25%)	–
Атрофия корковая					
легкая	–	–	–	–	–
умеренная	–	3 (14,28%)	–	–	–
выраженная	–	8 (38,09%)	–	–	–
Результат МРТ	ДЭ-II, группы				Контрольная, n=20
	Основная				
	1-я, n=22	2-я, n=24	3-я, n=25	4-я, n=24	
Лейкоареоз перивентрикулярный					
легкий	–	–	–	–	–
умеренный	6 (27,3%)	3 (12,5%)	2 (8%)	3 (12,5%)	5 (25%)
выраженный	5 (22,7%)	5 (20,83)	10 (40%)	7 (29,16%)	–
Лейкоареоз субкортикальный					
легкий	–	3 (12,5%)	2 (8,0%)	3 (12,5%)	2 (10%)
умеренный	–	5 (20,83%)	10 (40,0%)	7 (29,2%)	1 (5%)
выраженный	–	–	–	–	–
Расширение желудочковой системы					
легкое	6 (27,2%)	8 (33,4%)	4 (16,0%)	4 (16,6%)	2 (10%)
умеренное	3 (13,6%)	5 (20,8%)	9 (36,0%)	8 (33,3%)	1 (5,0%)
выраженное	2 (9,0%)	8 (33,0%)	4 (16,6%)	8 (33,3%)	1 (5,0%)
Атрофия корковая					
легкая	3 (13,6%)	1 (4,1%)	2 (8,0%)	3 (12,5%)	2 (10,0%)
умеренная	–	1 (4,1%)	2 (8,0%)	1 (4,1%)	–
выраженная	–	3 (12,5%)	2 (8,0%)	–	–

Литература

1. Верещагин Н. В., Варакин Ю. Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Инсульт. 2001. № 1. С. 34.

2. Гехт А. Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // Consilium medicum. 2001. Т. 3. № 5. С. 227–232.

3. Метелица В. Н. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. М.: Инсайт, 1999.

4. Осина О. Н. Распространенность ишемической болезни сердца и факторов риска среди водителей автотранспорта Якутска: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.

5. Спирин Н. Н., Пизова Н. В., Городник С. Д., Кирпичева С. В. Экологические факторы и острые нарушения мозгового кровообращения в Ярославле // Журн. неврол. и психиатр. 1987. Т. 77. № 12. С. 137–138.

6. Caplan L. R. Intracerebral haemorrhage // *Lancet*. 1992. Vol. 339. P. 656–658.

7. Ernst E., Koenig W., Matrai A. et al. Blood rheology in healthy cigarette smokers: results from the MONICA Project, Augsburg // *Arteriosclerosis*. 1988. Vol. 8. P. 385–388.

8. Graham J. E., Rockwood K., Beattie E. L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1793–1796.

9. Lottemoser K., Dusing R., Ervens P., et al. The plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism is not associated with longevity: a study in octogenarians // *J. mol. Med.* 2001. Vol. 79. P. 289–293.

10. Roest M., Banga J. D. Plasminogen activator inhibitor 46 polymorphism is associated with decreased risk of cerebrovascular mortality in older women // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 67–70.

11. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–126.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 166–171

P. I. Kudrina¹, A. L. Ariev²

NEUROIMAGING RESEARCH IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

¹ The Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, SB of RAMS, 4-th km, Sergeliakhskoe shosse, Yakutsk 677010; ² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015

The neuroimaging research of 345 patients with cerebrovascular pathology was made: 139 patients with ischemic strokes (IS) in carotid pools, 206 with chronic ischemia of the brain (CIB), discirculatory encephalopathy of 1st stage — 91 patients, 2nd stage — 115. All observation has been subdivided into two categories: the basic one, including 4 basic groups of supervision, and control. The criteria for the division of the basic category on groups were the region of residing and a nationality. In the patients with IS we studied the sizes of postischemic changes, cysts. In the patients with CIB we defined the changes of white substance of the brain (leukoaraiosis), and also analyzed a condition of liquor systems. MRI study of patients with IS identified the most different in terms of volume and localization of centers of ischemic brain; in the course of treatment, in dynamics, according to the results of morphometric analysis there was a decrease of growth of the center. The most widespread changes of state of the substance of the brain and its liquor system, defined by MRI in patients with CIB, were expansion of liquor spaces and atrophic changes of periventricular zone in the form of the lowered density of white substance of the brain, and also the true atrophies which were more frequent in patients of 2nd and 4th groups. In the patients of 1st group even the phenomena of leukoaraiosis were marked only in easy degree of expressiveness.

Key words: *ischemic strokes, chronic ischemia of the brain, region of living, MRI, elderly and senile age*

М. А. Буриков, О. В. Шульгин

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Клиническая больница № 1 Южного окружного медицинского центра ФМБА России,
344023 Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, 34; e-mail: burikovm@gmail.com

В статье рассмотрены основные положения и подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пожилых пациентов. На основании выводов из мирового опыта и собственного клинического материала, авторы предлагают тактику обследования подобных больных с использованием НВИ-эзофагогастроскопии и алгоритм оперативного лечения пожилых пациентов в зависимости от степени грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Предложены максимально щадящие и анатомические органосохраняющие подходы к оперативному лечению, что особенно актуально у пожилых пациентов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, рефлюкс-эзофагит, НВИ-эзофагогастроскопия, фундопликация по Ниссену

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — возникновение характерных симптомов и (или) воспалительное поражение дистальных участков пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного содержимого [1].

Эпизодически симптомы ГЭРБ наблюдаются у половины пожилого населения, а эндоскопическая картина эзофагита наблюдается у 2–10% обследованных людей [5]. Необходимо помнить о том, что ГЭРБ далеко не всегда сопровождается эзофагитом. До 50–70% пожилых пациентов с изжогой на момент обращения за медицинской помощью имеют эндоскопически негативную ГЭРБ [4]. Существующее у ряда практических врачей отношение к эндоскопически негативной ГЭРБ как к наиболее легкой степени этого заболевания, не требующей интенсивной медикаментозной терапии, в корне неверно. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что качество жизни у пожилых пациентов с эндоскопически позитивной и негативной ГЭРБ нарушается практически в одинаковой степени [10]. Эндоскопически негативная ГЭРБ нередко переходит в рефлюкс-эзофагит, а тот, в свою очередь, может с течением времени прогрессировать в более тяжелые формы [4].

Осложнениями ГЭРБ являются стриктуры пищевода (7–23%), язвенные поражения пищевода (около 5%), кровотечения из эрозий и язв пищевода (около 2%) [3]. Наиболее опасным следует считать формирование пищевода Баррета, так как у таких пациентов в несколько десятков раз увеличивается риск развития аденокарциномы пищевода. На долю данной патологии приходится, как уже указывалось выше, около 3% от общего числа больных ГЭРБ в мире. По данным российских исследователей Б. Д. Старостина (1997 г., обследованы 350 больных) и А. А. Будзинского (2002 г., обследованы более 15 тыс. больных), пищевод Баррета встречается у 12 и 7% пациентов, соответственно. Трудность диагностики этого осложнения заключается в отсутствии патогномичных клинических проявлений. Эндоскопическая картина характеризуется наличием «языков пламени» — вельветоподобной слизистой оболочкой красного цвета. Для подтверждения диагноза пищевода Баррета производят гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Если хотя бы в одном из биоптатов обнаруживается цилиндрический эпителий, то можно говорить о данном заболевании.

Естественно, что при такой эпидемиологии разработка методов консервативного и хирургического лечения желудочно-пищеводного рефлюкса имеет большое значение.

Среди основных симптомов ГЭРБ первое место занимает изжога или кислая отрыжка. Изжога при ГЭРБ имеет некоторые особенности. Во-первых, она может носить почти постоянный характер в течение дня. Во-вторых, ее появление четко зависит от положения тела, и она возникает либо при наклонах или ночью в положении лежа.

Вторым симптомом ГЭРБ могут быть боли за грудиной, по ходу пищевода. Боли часто напоминают стенокардию, обусловлены спазмом мышц пищевода, купируются нитратами. В отличие от

стенокардии, они не связаны с нагрузкой, ходьбой и эмоциями.

Третьим, но относительно редким симптомом ГЭРБ является дисафия, которая может проявляться в виде тошноты, рвоты [3].

Диагностика ГЭРБ в классическом представлении — это фиброгастроуденоскопия, полипозиционная рентгеноскопия пищевода и желудка, рН-метрия, манометрия [6].

Диагностически значимым исследованием в диагностике тяжести ГЭРБ была оставлена ФЭГДС, которая в настоящее время является рутинным исследованием у всех пожилых пациентов, предъявляющих жалобы со стороны ЖКТ. Данное исследование при подозрении на осложненные формы ГЭРБ (пищевод Баррета, рак пищевода) дополняют узкоспектральной (NBI) технологией и биопсией. Затем выполняют полипозиционную рентгеноскопию пищевода и желудка для подтверждения рефлюкса и наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Консервативный метод лечения ГЭРБ — это терапия антацидными препаратами, блокаторами H_2 -рецепторов, ингибиторами протонной помпы, прокинетики на фоне снижения массы тела и отказа от курения. Однако при наличии ГПОД консервативная терапия практически всегда неэффективна [8].

Показаниями к оперативному методу — антирефлюксной операции — являются наличие ГПОД; устойчивая симптоматика при консервативном лечении в течение 12 нед; язвы, стриктуры пищевода, пищевод Баретта, аспирации [3]. Хирургическое лечение заключается в ликвидации диафрагмальной грыжи и ремоделировании угла Гиса. Для восстановления давления нижнего пищеводного сфинктера в покое необходима дозированной крурорафия, которая также препятствует миграции манжеты. Хирургическое лечение направлено на воссоздание нижнего пищеводного сфинктера в брюшной полости, ликвидацию диафрагмальной грыжи и увеличение спрямленного сагиттального угла впадения пищевода в желудок. Это позволяет восстановить адекватную абдоминальную часть пищевода. Важно также сужение кардиального отверстия для формирования розетки слизистой оболочки и повышения давления нижнего пищеводного сфинктера. Сближение ножек для сужения пищеводного отверстия служит для удержания сфинктера и фундопликации в брюшной полости и может также помочь поддерживать адекватное давление сфинктера в покое [3].

На заре антирефлюксной хирургии оперативное лечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы заключалось в устранении грыжи и сшивании ножек диафрагмы. Рецидивы подобных операций составляли до 50 % [10]. В 1936 г. впервые была использована фундопликация желудком для предохранения анастомоза после дистальной резекции пищевода у пациента с глубоко пенетрировавшей пищеводной язвой [3]. При эндоскопическом исследовании, проведенном пациенту 16-ю годами позже, эзофагита выявлено не было. Благодаря этому наблюдению, в 1955 г. впервые была выполнена операция по поводу желудочно-пищеводного рефлюкса, состоявшая в циркулярной пликсации 5–6-сантиметровой манжетки, созданной из дна желудка, вокруг нижней части пищевода. Клинически подтвержденный успех данной операции вызвал появление множества модификаций, которые различались подходом к закрытию пищеводного отверстия диафрагмы, размерами, формой и местоположением манжетки.

В отдаленном периоде возврат симптомов заболелания или появление новых жалоб после выполнения оперативного вмешательства наблюдается в 3–15 % случаев [2, 7]. Возврат симптомов заболелания после антирефлюксных операций чаще возникает в сроки от 1 года до 3 лет после первичного вмешательства. При этом рецидив после ГПОД больших размеров сравнительно выше. Это связано с большим разрушением связочного аппарата и истончением и атрофией ножек диафрагмы [9].

Связочный аппарат желудка играет важную роль в его фиксации в брюшной полости. Особо стоит выделить желудочно-диафрагмальную и желудочно-селезеночную связки.

Желудочно-диафрагмальная связка (*lig. gastrophrenicum*) располагается слева от пищевода, между дном желудка и диафрагмой. Связка имеет форму треугольной пластинки и состоит из одного листка брюшины, у основания которого располагается рыхлая соединительная клетчатка. Слева связка переходит в поверхностный листок желудочно-селезеночной связки, а справа — на переднюю полуокружность пищевода. Длина ее от пищевода до желудочно-селезеночной связки колеблется в пределах 2–7 см, в среднем составляя 4 см.

Переход брюшины с желудочно-диафрагмальной связки на переднюю стенку пищевода и на печеночно-желудочную связку называют диафрагмально-пищеводной связкой (*lig. phrenicoesophageum*) [8].

Желудочно-селезеночная связка (*lig. gastrolienale*), натянутая между дном желудка и верхней частью большой кривизны и воротами селезенки, располагается ниже желудочно-диафрагмальной связки. Она состоит из двух листков брюшины, между которыми проходят короткие желудочные артерии в сопровождении одноименных вен. Связка имеет трапециевидную форму; у верхнего полюса селезенки она уже (0,5–4 см), у нижнего — примерно в 3 раза шире. Ширина связки между верхним и нижним полюсами селезенки колеблется в пределах 6–12 см. Продолжаясь книзу, она переходит в желудочно-ободочную связку [8].

По П. Р. Эллисону (1951), пищеводное отверстие диафрагмы формируется, в основном, за счет ее правой внутренней ножки, которую образует круговая мышца Губарева. Диафрагмально-эзофагеальная связка фиксирует дистальную часть пищевода и препятствует выхождению кардиального отдела желудка в грудную полость при продольном сокращении органа. При этом связочный аппарат обладает достаточной пластичностью, не нарушающей нормальную эзофагеальную моторику и движения пищевода в момент рвоты и т. д.

Помимо диафрагмально-эзофагеальной связки (связки Морозова–Саввина), французскими авторами описана так называемая мышечно-сухожильная мембрана Бертелли–Лаймера, фиксирующая дистальную часть пищевода, а также мышцы Явара и Руже. Эти мышцы подтягивают пищевод кверху [8].

Определенную роль в удержании пищевода в нормальном положении играют поддиафрагмальная жировая прослойка и естественное анатомо-топографическое расположение органов брюшной полости. Резорбция поддиафрагмальной жировой ткани, атрофия левой доли печени и нарушение органной синтопии могут способствовать формированию ГПОД.

Целью настоящего исследования являлось снижение вероятности рецидивов ГПОД больших размеров у пожилых пациентов путем частичного восстановления связочного аппарата желудка и укрепления ножек диафрагмы путем модифицированной методики оперативного вмешательства.

В Клинической больнице № 1 Южного окружного медицинского центра (Ростов-на-Дону) используют модифицированную методику операции Ниссена, основными отличиями которой являются: щадящая мобилизация диафрагмально-пищеводно-желудочного перехода с сохранением желудочно-диафрагмальной связки, фундоплика-

ция передней стенкой желудка, дозированная ненапряжная тракция при фундопликации во избежание стеноза при формировании антирефлюксной манжеты. Это, в большинстве случаев, дает хороший клинический результат у пожилых пациентов при сравнительно небольшой травме, уменьшении продолжительности операции, уменьшении времени наркоза и более коротком периоде реабилитации пациентов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению количества тромбоэмболических осложнений и пневмоний, которые непосредственно связаны с травмой и продолжительностью общей анестезии. Однако часть пожилых пациентов с ГПОД III–IV степени, больные с рецидивами ГЭРБ, оперированные ранее по классическим методикам, имеют разрушенный связочный аппарат желудочно-пищеводного перехода, истончение и атрофию ножек диафрагмы. В таких случаях заднюю круорографию дополняют укреплением в виде незамкнутого полипропиленового протеза оригинальной формы без циркулярного охвата пищевода, что впоследствии при сращении ремоделирует желудочно-диафрагмальную связку, что, в свою очередь, уменьшает число рецидивов и осложнений.

С 2005 по 2012 г. в хирургическом отделении КБ № 1 (Ростов-на-Дону) проходили лечение 72 пациента с диагнозом ГПОД — 21 мужчина (29,1%) и 52 женщины (70,9%). Средний возраст пациентов 67,8 года. Протезирование диафрагмы потребовалось 15 пациентам (20,8%); все операции выполняли лапароскопически.

В ближайшем послеоперационном периоде у пожилых пациентов с протезированием диафрагмы, несмотря на незначительное удлинение времени операции, наблюдали низкую долю осложнений, связанных с ранней активизацией пациентов в течение 12 ч после таковой из-за уменьшения доли пневмонии и тромбоэмболий. Состояние пролеченных больных отслеживали на протяжении 1–5 лет. У всех больных удовлетворительное качество жизни, были купированы явления изжоги, боли за грудиной. При ФЭГДС-контроле через полгода после операции явлений дистального эзофагита не отмечено. Среди ранних осложнений послеоперационного периода отмечена дисфагия на 7–14-е сутки у двух пациентов из 15 (13,3%). Рецидивов при наблюдении в сроки от 3 до 5 лет не выявлено.

Выводы

Применение NBI-технологии в диагностике рефлюкса и дифференцированного подхода при оперативном лечении пожилых пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы улучшает результаты операции, дает хороший клинический эффект, сопровождается снижением количества осложнений. Данная методика может быть рекомендована к использованию в хирургических стационарах.

Литература

1. Пиманов С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. Н/Новгород: Мед. книга, 2000.
2. Bais J. E., Horbach T. L., Masclee A. A. et al. Surgical treatment for recurrent gastro-esophageal reflux disease after failed antireflux surgery // *Brit. J. Surg.* 2000. Vol. 87. № 2. P. 243–249.
3. Cuschieri A. Hiatal hernia and reflux esophagitis // In: *Minimally Invasive Surgery*. J. G. Hunter, J. M. Sackier (Eds.). New York: McGraw-Hill Inc., 1993. P. 87–111.
4. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Amer. J. Gastroent.* 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
5. *Gallup Organization National Survey*. Heartburn across America. Princetown, NJ. The Gallup Organization Inc., 1988.
6. Holloway R. H., Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal sphincter dysfunction in gastroesophageal reflux disease // *Gastroent. Clin. North. Amer.* 1990. Vol. 19. № 3. P. 517–535.
7. Pointner R., Bammer T., Then P., Kamolz T. Laparoscopic fundoplication after failed antireflux surgery // *Amer. J. Surg.* 1999. Vol. 178. № 6. P. 541–544.
8. Richardson W. S., Trus T. L., Hunter J. G. Laparoscopic antireflux surgery // *Surg. Clin. North Amer.* 1996. Vol. 76. № 3. P. 437–458.
9. Soper N. J., Dunnegan D. Anatomic fundoplication failure after laparoscopic antireflux surgery // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. P. 669–676.
10. Tew S., Jamieson G. G., Pilowski I. et al. The illness behavior of patients with gastroesophageal reflux disease with and without endoscopic esophagitis // *Dis Esophagus*. 1997. Vol. 10. № 1. P. 9–15.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 172–175

M. A. Burikov, O. V. Shulgin

TREATMENT'S FEATURES OF GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN ELDERLY PATIENTS

Clinical hospital № 1, Southern regional medical center, FMBA of Russia, 34 ul. Peshkova, Rostov-on-Don 344023;
e-mail: burikovm@gmail.com

The article describes the main provisions and treatment approaches to gastroesophageal reflux disease (GERD) in elderly patients. Based on the findings of the world experience and their own clinical material, the authors propose tactics of examination of these patients with the NBI-esophageal gastroscopy as well as algorithm of surgical treatment of elderly patients depending on the degree of hiatal hernia. The soft and anatomical minimally invasive methods in surgical treatment are offered, which is especially important for elderly patients.

Key words: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, reflux esophagitis, NBI-esophageal gastroscopy, Nissen fundoplication

А. Ю. Барановский, О. Б. Протопопова

ЭНТЕРАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ЖЕЛУДКЕ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: baranovsky46@mail.ru

264 больных 61-93 лет совместно наблюдали гастроэнтеролог и хирург в течение 3-6 лет после оперативного лечения гастродуоденальных язв. У 31,8% развилась белково-энергетическая недостаточность (БЭН) в поздние сроки, то есть через 3-12 мес после операции. При сравнительном анализе с данными контрольной группы установлено, что формирование БЭН у больных старшего возраста происходит при условии снижения в послеоперационном периоде синтеза мембранных и цитозольных ферментов в тонкой кишке и нарушений в ее слизистой оболочке транспортных систем. Риск развития послеоперационной БЭН особенно велик у пожилых людей с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, приводящей к депрессии мембранного пищеварения и угнетению всасывания. Сделаны выводы о значимости выявления нарушений мембранного тонкокишечного пищеварения у больных старшего возраста в послеоперационном периоде для предвидения и выявления ранних стадий БЭН.

Ключевые слова: послеоперационная белково-энергетическая недостаточность, мембранное тонкокишечное пищеварение, больные пожилого и старческого возраста, язвенная болезнь

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) относится к довольно частым отдаленным последствиям оперативного лечения язвенной болезни и симптоматических язв у пациентов пожилого и старческого возрастов.

По данным Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания, распространенность исходной недостаточности питания больных в хирургии составляет 27–48%, а в гериатрии — 26–57% (ESPEN, 2000). По литературным данным, частота встречаемости БЭН у пожилых пациентов варьирует, наряду с другими патологическими синдромами, от 1 до 80%. При оперативном лечении данной категории больных проблема БЭН стоит особенно остро. В этой ситуации тяжесть состояния пациентов определяется синдромом взаимного отягощения, что не может не сказаться на

высоких цифрах осложнений и летальности, рост которых отмечается в последние годы [5].

До настоящего времени остается до конца не решенной проблема медико-социальной реабилитации инвалидов с последствиями оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, среди причин инвалидности заболевания желудочно-кишечного тракта занимают пятое место, причем к стойкой утрате трудоспособности приводит именно язвенная болезнь — 50,6% (²/₃ из них после оперативного лечения) и 0,6% пациентов страдают постгастрорезекционной алиментарной дистрофией [4].

Неоднородность статистических данных, по-видимому, связана с отсутствием единых и общепринятых стандартов. Недостаточность питания протекает, в основном, недиагностируемой и не лечится, особенно у госпитализированных пациентов. Это происходит, главным образом, из-за отсутствия у персонала надлежащей подготовки в области методов нутриционной терапии и соответствующей осведомленности и знаний [9, 10]. Проведенное в Европе исследование SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly; a Concerted Action), посвященное изучению статуса питания пациентов 74–79 лет [13], показало, что БЭН в сочетании с дефицитом микронутриентов является основной проблемой пожилых людей неорганизованной популяции.

Установлено, что непроизвольная потеря массы тела у пожилых людей является прогностическим летальным фактором [14, 15]. Потеря всего лишь 5% массы тела в течение трех лет и более характеризуется увеличением смертности [12]. Предполагается, что для пожилых людей с индексом массы тела (ИМТ) <30 потеря массы тела представляет большую угрозу смертности, чем для тех, кто ее не теряет и имеет ИМТ 25–30 [11]. При этом БЭН в позднем послеоперационном пе-

риод у больных старшего возраста характеризуется тяжелыми метаболическими расстройствами, которые усугубляют сопутствующую соматическую патологию [1, 8]. Во многих случаях поздняя послеоперационная БЭН у больных пожилого и старческого возраста может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор их жизнеспособности [14, 15], и в связи с этим лечение данной категории больных без знаний истинных причин и механизмов формирования БЭН в послеоперационном периоде представляется мало-перспективным.

Известно, что развитие БЭН у пациентов старшего возраста, лечение соматических заболеваний у которых не связано с оперативными вмешательствами на желудке и других органах системы пищеварения, патогенетически зависит от многих факторов, ведущее значение среди которых имеет нутриционная недостаточность, расстройства обменных процессов, регуляторных механизмов нервного и эндокринного контроля, некоторые другие [6]. Вместе с тем, энтеральная сфера, как важнейший раздел функциональной состоятельности пищеварительного конвейера, не может, вероятно, не нарушаться у пожилых и старых людей в связи с оперативными вмешательствами на желудке, особенно резекциями, и участвовать в формировании БЭН. Получение информации по этому поводу может оказаться определяющим аргументом для осмысления патогенетических механизмов послеоперационного развития БЭН, явиться очень важным фактором для выработки индивидуализированных программ превентивной и корригирующей терапии.

Цель исследования — изучение состояния секреторной деятельности тонкой кишки у больных пожилого и старческого возраста, прооперированных по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, и установление зависимости развития у них БЭН от нарушений энтеральной сферы.

Материалы и методы

Из общего массива 264 больных 61–93 лет, совместно наблюдавшихся гастроэнтерологом и хирургом в течение 3–6 лет после оперативного лечения гастродуоденальных язв, была выделена основная группа из 84 человек (31,8%) с развившейся БЭН в разные сроки после операции (3 мес и более). Из них у 29 человек была выполнена резекция желудка, у 55 — органосохраняю-

щие операции. 22 (26,2%) больных поступили в стационар в срочном порядке, 62 (73,8%) — для планового хирургического лечения.

Сопутствующая органическая патология была выявлена у 76 больных (90,4%): сердечно-сосудистые заболевания — у 63 (75%), болезни опорно-двигательного аппарата — у 9 (10,7%), сахарный диабет — у 10 (11,9%), болезни респираторной системы — у 8 (9,5%), пищеварительной системы — у 6 (7,1%), урологические проблемы — у 19 (22,6%) и др. Из 84 больных за время наблюдения скончались 7 (8,3%) человек от различных заболеваний (6 больных) и травм (1 больной).

В 7 из 8 случаев смерти наблюдавшихся больных усугубляющим фактором прогрессирования тяжелой соматической патологии, послужившей причиной смерти, по данным аутопсии явилась БЭН.

В исследование не включали больных с уже сформировавшейся до операции БЭН.

В контрольную группу методом случайной выборки были включены 38 больных, послеоперационное течение язвенной болезни у которых не осложнилось БЭН.

Всем 122 больным обеих групп не позднее 1 мес после операции проводили контрольную ФГДС и еюноскопию с биопсией и последующим исследованием показателей гипоксии и системы антиоксидантной защиты в ткани проксимального отдела тонкой кишки.

Для оценки состояния питания у пожилых людей в послеоперационном периоде использовали несколько индексов и шкал. Основным являлся нутриционный мини-опросник MNA (Mini Nutritional Assessment, MNA®), который состоит из двух частей. Первая часть позволяет определить наличие или отсутствие у пожилого человека недостаточности питания. Шкала (сумма баллов от 0 до 14) содержит шесть пунктов, которые касаются общего поведения, массы тела и роста, некоторых субъективных факторов. У пациентов, подверженных высокому риску (сумма баллов 11 или ниже), нутриционная оценка осуществляется по второй части мини-опросника. Это позволяет оценить степень недостаточности питания и разработать наиболее подходящий план лечебного питания. Иногда возникали трудности в определении роста пациента (тяжелое состояние больного, кифоз, отсутствие данных предыдущего измерения). В этих случаях рост рассчитывали по длине голени (ДГ), измеренной от мыщелков бедра до стопы:

рост (мужчины)=64,19–0,04 возраст+2,03 ДГ;

рост (женщины)=84,88–0,24 возраст+1,83 ДГ.

Также была использована шкала оценки нутриционного статуса MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), которая создана для выявления лиц с риском развития состояний недостаточного питания, в том числе БЭН [15]. Методика включает оценку ИМТ, потери массы тела и влияние заболевания. На основании подсчета суммы баллов определили необходимость и частоту дальнейшего скрининга либо лечебную тактику.

Для оценки секреторной деятельности тонкой кишки проводили гистохимическое исследование биоптатов энтеральной слизистой оболочки. Данный раздел работы выполнен в лаборатории питания Института физиологии им. акад. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург).

Материал для исследования брали прицельно в ходе еюноскопии из слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки на расстоянии 15–25 см от дуоденоеюнального перехода. В гомогенатах слизистой оболочки тонкой кишки выявляли активность мембранных ферментов: аланинаминопептидазы (ААП) (КФ3.4.11.2), щелочной фосфатазы (КФ3.1.3.1) и, преимущественно, внутриклеточных дипептидаз (КФ 3.4.13.). Активность трансмембранных и цитозольных ферментов выражали в мкмольх продуктов гидролиза, образующихся в минуту, в расчете на 1 г влажной массы ткани. Активность глицил-*L*-лейциндипептидазы и глицил- β -фенилаланиндипептидазы определяли по методу А. М. Уголева и Н. М. Тимофеевой (1969). Активность щелочной фосфатазы определяли по методу Кинга и Армстронга (1934 г.).

Содержание белка в гомогенате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки оценивали методом О. Н. Lowry и соавт. (1951). Его содержание в энтероцитах характеризует состояние метаболизма кишечного эпителия.

Всасывательную способность тонкой кишки оценивали с помощью тестов с *D*-ксилозой и раствора йодида калия.

Результаты и обсуждение

В проводимой работе мы придерживались Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра, которая выделяет следующие степени и формы БЭН:

1. БЭН легкой степени
 2. БЭН среднетяжелой степени
 3. БЭН тяжелой степени
- формы:
- а) маразм (алиментарный маразм)
 - б) квашиоркор
 - в) маразм и квашиоркор (сочетанная форма).

В табл. 1 приведены основные показатели, которые мы использовали для оценки степени и формы БЭН (согласно приказу МЗ РФ № 330 от 5.08.2003 г.), адаптированные для лиц пожилого и старческого возраста. Преимущественное уменьшение антропометрических параметров характеризует истощение по типу маразма, выраженное снижение лабораторных маркеров висцерального пула белка (альбумин, трансферрин) характеризует квашиоркор. Иммуные показатели ухудшаются при обеих формах заболевания.

Исследования показали, что у 63 (75 %) больных в послеоперационном периоде развилась БЭН

Таблица 1

Степени белково-энергетической недостаточности

Показатель	Норма	Степени БЭН			
		легкая	умеренная	тяжелая	
МТ/рекомендуемая МТ, %	90–100	90–80	80–70	<70	
ИМТ, кг/м ²	26,0–19,0	18,9–17,5	17,4–15,5	<15,5	
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	мужчины	10,5–9,5	9,5–8,4	8,4–7,4	<7,4
	женщины	14,5–13,0	13,0–11,6	11,6–10,1	<10,1
Окружность мышц плеча, см	мужчины	25,7–23,0	23,0–20,4	20,4–18,0	<18,0
	женщины	23,4–21,0	21–18,8	18,8–16,4	<16,4
Альбумин, г/л	35–45	35–30	30–25	<25	
Трансферрин, мг/л	2	2–1,8	1,8–1,6	<1,6	
Абс. число лимфоцитов	1700	1400–1700	1400–900	<900	
Тест с антигеном, мм	15	15–10	10–5	<5	

I степени (легкая), у 18 (21,4 %) — II (умеренная) и у 3 (3,6 %) — III (тяжелая). При этом у двух больных был диагностирован алиментарный ма-разм, у одного — сочетанная форма тяжелой БЭН (маразм и квашиоркор). Больные с БЭН I степени были, преимущественно, пожилого возраста — 46 из 63 пациентов (73 %). В группе больных с БЭН II степени, наоборот, преобладали прооперированные пациенты старческого возраста — 12 (66,6 %). Из трех больных с тяжелой БЭН двое оказались пожилого возраста, соответственно 66 и 71 года, и одна пациентка 82 лет. В этой связи важно отметить, что у всех больных с тяжелой БЭН имелась клинически выраженная сердечно-сосудистая недостаточность. Статистически значимая связь развития БЭН с заболеваниями системы кровообращения в послеоперационном периоде отмечена во всех возрастных группах больных: у 16 (88,8 %) из 18 больных с БЭН умеренной степени и у 44 (69,8 %) из 63 больных с БЭН легкой степени.

Клинические особенности формирования БЭН у лиц пожилого и старческого возраста по материалам проведенной работы оказались следующими. При легкой и умеренной БЭН у наблюдавшихся нами больных отмечали разную степень выраженности прогрессирующее падение массы тела за счет уменьшения подкожной жировой ткани, мышечных масс, снижение физической активности, ухудшение переносимости нагрузок, быстрая утомляемость, плохой аппетит, диспепсические расстройства (чувство тяжести в эпигастральной области, отрыжка, метеоризм и др.), запоры или поносы. У 46 (56,7 %) из 81 больного с легкой и умеренной БЭН отмечали появление пастозности подкожных тканей, а у 14 (17,2 %) — заметное усиление отеков циркуляторного генеза.

Известно, что у больных с БЭН чаще наблюдают замедленное заживление ран, несостоятельность швов, наличие инфекционных осложнений. В нашем исследовании в отдаленном послеоперационном периоде у больных старшего возраста отмеченные выше патологические процессы проявились

особенно ярко. Так, у всех 8 больных, которым в период наблюдения потребовались оперативные вмешательства (преимущественно, неотложные) для решения разных клинических задач, не связанных с предыдущим оперативным вмешательством, отмечали сниженную регенераторную активность тканей (заживление вторичным натяжением послеоперационного рубца и другое), гнойные послеоперационные осложнения, длительный интоксикационный послеоперационный синдром с малой эффективностью антибиотиков.

У пациентов оценивали всасывательную способность тонкой кишки. В настоящем исследовании проводили тесты на всасывание углеводов (тест с D-ксилозой) и минеральных веществ на примере всасывания 10 % раствора йодида калия (KJ). Полученные данные представлены в табл. 2.

Установлено, что всасывание D-ксилозы в тонкой кишке было снижено по сравнению с контрольной группой только у больных с формированием БЭН средней и тяжелой степени, а всасывание KJ наблюдали одинаково интенсивно в обеих группах. Важно обратить внимание, что в рассмотренных категориях больных со сформировавшейся БЭН заметное снижение процесса всасывания углеводов наблюдали в случаях сопутствующей органной, особенно сердечно-сосудистой, патологии, а также у больных после резекции желудка. Менее выраженные расстройства всасывания углеводов обнаружены у больных с БЭН, но при отсутствии клинических проявлений энтеральной недостаточности, особенно диареи.

Изучена активность пищеварительных ферментов мембранного и цитозольного пищеварения в проксимальном отделе тонкой кишки (табл. 3).

Важные данные для понимания причины развития БЭН в послеоперационном периоде у больных язвенной болезнью получены в проведенном исследовании. Как видно из представленных в таблице данных, БЭН формируется на фоне существенного падения процессов мембранного пищеварения. Так, активность всех изученных ферментных систем тонкой кишки, корректно свидетельствующую

Таблица 2

Всасывание углеводов и минералов в тонкой кишке у больных обеих групп, $M \pm m$

Функциональная проба на всасывательную активность слизистой оболочки тонкой кишки	Основная группа		Контрольная группа, n=28
	легкая БЭН, n=46	умеренная и тяжелая БЭН, n=18	
Тест с D-ксилозой, ммоль/л	14,5±1,3	10,5±1,4*	14,0±0,8
Тест с KJ, мин	8,1±0,5	9,2±0,7	7,0±0,6

Примечание. Здесь и в табл. 3: * достоверные различия между основной и контрольной группами ($p < 0,05$)

Активность ферментов тонкой кишки у больных обеих групп, $M \pm m$

Ферменты и белок в слизистой оболочке тонкой кишки	Основная группа		Контрольная группа, $n=28$
	БЭН легкой степени, $n=46$	БЭН средней и тяжелой степени, $n=18$	
Аланин-аминопептидаза, мкмоль/мин/г	10,3±2,4	5,1±1,1*	15,6±1,4
Глицил- <i>L</i> -лейцин дипептидаза, мкмоль/мин/г	11,6±3,1*	3,6±1,4**	16,9±1,5
Глицил-β-фенилаланин-дипептидаза, мкмоль/мин/г	8,5±2,7*	2,9±1,9**	13,2±1,5
Щелочная фосфатаза, мкмоль/мин/г	13,4 ±3,1	8,9±1,7**	16,1±0,2
Общий белок в слизистой оболочке, мг/г	181,9±10,4*	155,6±8,2*	276,3±15,3

** Различия при сравнении основной и контрольной групп высоко достоверны ($p < 0,001$)

щих о состоятельности тонкокишечного этапа пищеварительного конвейера, показала достоверную деградацию секреторной деятельности энтеральной системы. Действительно, у больных с БЭН II и III степени отмечено многократное снижение (статистически высоко достоверное, $p < 0,001$) синтеза в кишке не только мембранных — аланин-аминопептидаза, глицил-*L*-лейцин дипептидаза, но и цитозольных (внутриклеточных) ферментов, представителями которых в настоящем исследовании являются глицил-β-фенилаланин-дипептидаза и щелочная фосфатаза. Несостоятельность завершающего этапа пищеварительного конвейера и неспособность в результате выявленной энзимопатии подготовить химус для процессов всасывания питательных веществ энтеральной системой во внутреннюю среду организма объясняет тонкокишечную топику расстройств ассимиляционных процессов у обследованных больных.

За обнаруженными явлениями, как показывает данное исследование, стоят, по всей видимости, не только функциональные процессы, связанные с механическими нарушениями в процессе операции нейрогуморальной регуляции секреторной деятельности и всасывания в тонкой кишке, но и прогрессирующая инволюция энтероцитов. Мы выявили, в чем нетрудно убедиться (см. табл. 3), что удельное содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки у больных с выраженной и тяжелой БЭН было снижено почти в 1,5 раза, то есть дистрофические процессы в энтеральной системе сформировались, по всей видимости, задолго до оперативного лечения язвенной болезни. Хирургическое же лечение выступило у обследованных больных триггерным фактором, запустившим метаболиче-

ский каскад белково-энергетических расстройств в организме.

Мы изучали морфологические изменения проксимальных отделов слизистой оболочки тонкой кишки у обследованных пациентов. В ранние периоды послеоперационного этапа реабилитации у больных со сформировавшейся впоследствии БЭН обнаружены изменения, которые носили, преимущественно, гипертрофический, гиперпластический и, значительно реже, дистрофический и атрофический характер. У большинства больных (66,8 %) наблюдали преобладание гипертрофии и гиперплазии покровно-ямочного эпителия с обилием бокаловидных клеток, однако у 47,5 % больных наблюдали также и гипертрофию эпителиально-железистых элементов слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 1) при данной патологии, что отличает больных основной группы от контрольной, где данный признак наблюдали лишь у 7,7 %. Наши данные согласуются с данными исследований [2], в которых при формировании БЭН наблюдали, преимущественно, гипертрофию эпителиально-железистых элементов слизистой оболочки тонкой кишки.

Следует полагать, что секреторную дифференциацию эпителия слизистой оболочки тонкой кишки и «ослизнение» эпителия можно рассматривать как приспособительную перестройку, обеспечивающую выполнение им защитной функции [7]. Полученные данные позволяют присоединиться к мнению исследователей [3], что данные изменения — не гетеротопия или метаплазия, а морфологическое выражение адаптации к новым условиям. Однако у пациентов старшего возраста, особенно с клинически манифестированной сердечно-сосудистой патологией, процессы адаптации на

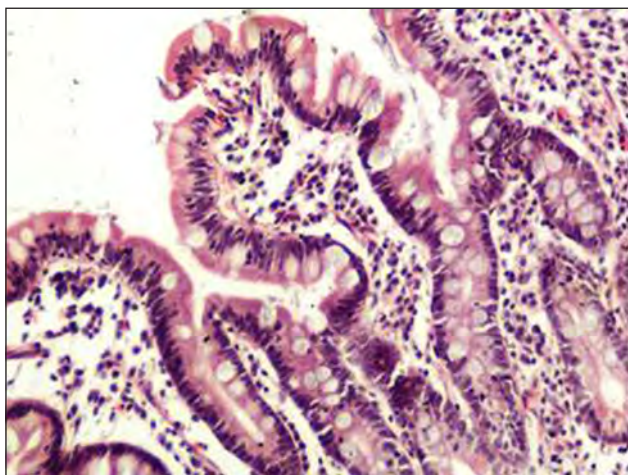


Рис. 1. Слизистая оболочка тонкой кишки больного 78 лет с развитием БЭН через 1,5 года после резекции желудка: гипертрофия и гиперплазия эпителиально-железистых элементов тонкой кишки. 10% формалин, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

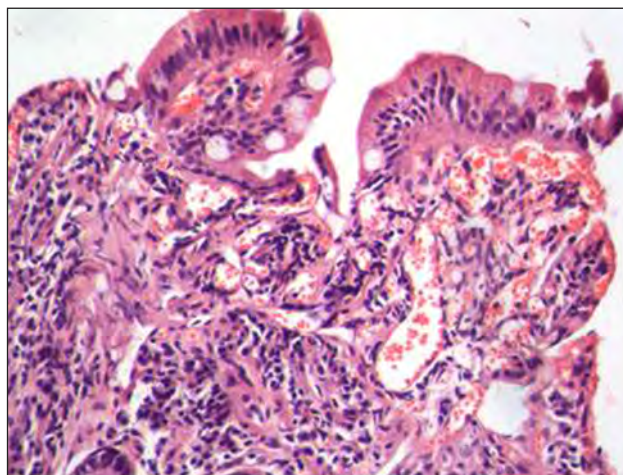


Рис. 2. Слизистая оболочка тонкой кишки больного 81 года с развитием БЭН через 5 мес после резекции желудка. Выраженная атрофия ворсинок. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация. 10% формалин, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

фоне низкого содержания белка в слизистой оболочке тонкой кишки не реализуются в биологически запрограммированном направлении и приводят к активизации инволюционных явлений, то есть к дистрофии и атрофии. Мы отмечаем перестройку структуры слизистой оболочки тонкой кишки, что выражалось в укорочении ворсинок и увеличении крипталного слоя (рис. 2). Данные изменения были найдены у большей части больных с развившейся картиной энтеральной недостаточности.

Выводы

Белково-энергетическая недостаточность относится к частым осложнениям после операций на желудке у больных пожилого и старческого возраста, возникающим в 31,8% случаев в отдаленном послеоперационном периоде. Среди всех больных старшего возраста с формированием послеоперационной белково-энергетической недостаточности легкая степень осложнения развивается у 75% больных, умеренная — у 21,4%, тяжелая — у 3,6%.

Риск развития послеоперационной белково-энергетической недостаточности особенно велик у пожилых людей с клинически обозначенной сопутствующей органической патологией, особенно сердечно-сосудистой системы, приводящей к депрессии мембранного тонкокишечного пищеварения и угнетению всасывания.

Формирование белково-энергетической недостаточности после хирургического лечения язвен-

ной болезни у лиц старшего возраста происходит при условии снижения в послеоперационном периоде синтеза мембранных и цитозольных ферментов в тонкой кишке, нарушений в ее слизистой оболочке транспортных систем, формирующих клинический синдром энтеральной недостаточности.

Функционально-морфологической основой энтеральной недостаточности и последующего развития белково-энергетического дефицита в организме пожилых людей после хирургического лечения язвенной болезни является травматический блок нейрогуморального контроля гастродуоденальной зоны за энтеральной деятельностью, компенсаторная гипертрофия и гиперплазия эпителиально-железистых элементов тонкой кишки с последующим развитием дистрофии и атрофии слизистой оболочки, наиболее выраженные после резекции желудка.

Литература

1. Барановский А. Ю., Логунов К. В., Протопопова О. Б. Болезни оперированного желудка (профилактика и лечение: совместная позиция терапевта и хирурга): Рук. для врачей. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2010.
2. Возрастная гастроэнтерология. Т. 3: Хирургическая гастроэнтерология пожилого и старческого возраста (избранные разделы) / Под ред. Л. Н. Костюченко. М.: Анахарсис, 2009.
3. Долгих В. Т. Патология обмена веществ. Н/Новгород: Изд-во НГМА, 2002.
4. Костюченко Л. Н., Кузьмина Т. Н. Синдром пострезекционной дистрофии у больных пожилого и старческого возраста: нутритивная коррекция // Клиническая геронтология. 2011. № 1. С. 32–34.

5. Красильников Д. М., Хайруллин И. И., Фаррахов А. З. Ранние послеоперационные осложнения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Казань: Медицина, 2005.
6. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003.
7. Парфенов А. И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002.
8. Фролова Е. В., Корыстина Е. М. Основные характеристики пожилых пациентов с белково-энергетической недостаточностью и риском ее развития // Рос. семейный врач. 2011. Т. 15. № 4.
9. Швец О. В., Сластин В. В., Мартыничук А. А. Питание людей пожилого возраста с точки зрения доказательной медицины // Пробл. старения и долголетия. 2011. № 2. С. 117–127.
10. Allison S. P. Malnutrition, disease and outcome // Nutrition. 2000. Vol. 16. P. 590.
11. Locher J. L., Roth D. L., Ritchie C. S. et al. Body mass index, weight loss, and mortality in community-dwelling older adults // J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci. 2007. Vol. 62. P. 1389–1392.
12. Newman A. B., Yanez D., Harris T. et al. Weight change in old age and its association with mortality // J. Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. P. 1309–1318.
13. Van Staveren W., De Groot L., Haveman-Nies A. The SENECA study: potentials and problems in relating diet to survival over 10 years // Publ. Hlth nutrition. 2002. № 5 (6A). P. 901–905.
14. Wallace J. I., Schwartz R. S., LaCroix A. Z. et al. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance // J. Amer. Geriat. Soc. 1995. Vol. 43. P. 329–337.
15. Wannamethee S. G., Shaper A. G., Lennon L. Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men // Arch. Int. Med. 2005. Vol. 165. P. 1035–1040.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 176–182

A. Yu. Baranovsky, O. B. Protopopova

**ENTERAL DYSFUNCTION AS A FACTOR OF PROTEIN-ENERGY INSUFFICIENCY DEVELOPMENT
IN ELDERLY PERSONS FOLLOWING GASTRIC SURGERY**

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: baranovsky46@mail.ru

264 patients within the age group of 61–93 were observed both by the gastroenterologist and surgeon for 3–6 years following gastroduodenal ulcer surgical treatment. 31,8% developed protein-energy insufficiency (PEI) in late terms, i.e. 3–12 months after the operation. Comparative analysis with a control group showed that PEI development in elderly patients occurs under conditions of membrane and cytosol enzyme synthesis decrease in small intestine and transport system disturbance in its mucosa in postoperative period. Risk of PEI development is especially high in elderly patients with the accompanying cardiovascular pathology resulting in membrane digestion depression and absorption inhibition. The importance of membrane small intestinal digestion disorders in elderly patients in postoperative period was suggested to play a significant role in prognosis and detection of PEI in early stages.

Key words: *postoperative protein-energy insufficiency, membrane small intestine digestion, old and elderly patients, ulcer disease*

А. В. Солонина, Н. Б. Ростова, Н. Д. Черешнева, И. Б. Яковлев

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: soloninina@mail.ru

Изложены основные направления оптимизации лекарственной помощи гражданам пожилого возраста с позиций рационального использования лекарственных средств, учитывающего особенности фармакотерапии таких больных, обусловленные возрастными особенностями физиологических процессов в организме, наличием нескольких заболеваний, снижением адаптации к токсическому действию лекарств и возрастанием числа случаев неблагоприятных побочных эффектов от них. Показана необходимость учета этих особенностей при клинических исследованиях лекарственных препаратов, разработке инструкций по их применению, разработке стандартов и порядков оказания медицинской помощи, назначении лекарств и установлении режима их приема лечащими врачами, профессиональном консультировании фармацевтическими работниками пожилых пациентов при их обращении в аптечную организацию. Изложены основные направления организационно-фармацевтических подходов по рациональному использованию лекарств, приведены результаты анализа информации в инструкциях по их применению.

Ключевые слова: *пожилые люди, лекарственное обеспечение, рациональное использование лекарственных препаратов, фармацевтическое консультирование, инструкции по применению лекарственных препаратов*

Рост численности пожилых людей, обусловленный увеличением продолжительности жизни, предопределяет необходимость переориентации организационной и финансовой составляющих системы здравоохранения и оказания лекарственной помощи при работе с пожилым пациентом, обеспечение его прав и гарантий на получение доступной и качественной лекарственной помощи, позволяющей активно участвовать в жизни общества в качестве полноправного гражданина.

В соответствии с мировыми тенденциями, в России уделяется значительное внимание повышению качества жизни людей пожилого возраста. Основные направления государственной политики изложены в федеральной и региональных целевых программах, «Концепции физиологического старе-

ния и активного долголетия населения Российской Федерации на период 2010–2025 годы», содержащих совокупность мер (политического, правового, экономического, медицинского, социального, культурного, научного, информационно-образовательного и кадрового характера), направленных на обеспечение гражданам Российской Федерации, достигшим пожилого возраста, благосостояния и социального благополучия, условий для их активного участия в жизни общества и долголетия. Указанная цель соответствует глобальной стратегии мирового сообщества — обеспечить достойное существование пожилых людей путем улучшения условий и качества жизни, усилить их защиту и облегчить доступ ко всем основным социальным услугам при одновременном повышении эффективности социальных расходов. Следует отметить, что решению поставленной задачи способствуют проводимые в России научные исследования и международное сотрудничество в сфере геронтологии, создание геронтологической службы, общественных геронтологических организаций.

Следует отметить, что значительная часть пожилых людей продолжают активную трудовую деятельность, однако у многих из них имеются проблемы со здоровьем, обуславливающие применение лекарств. Между тем, фармакотерапия больных пожилого и старческого возраста имеет свои характерные особенности, обусловленные возрастными особенностями физиологических процессов в организме, изменениями фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, наличием нескольких заболеваний, снижением адаптации стареющего организма к токсическому действию лекарств и, как следствие, возрастанием случаев неблагоприятных побочных эффектов от них [1–3, 7]. Эти особенности должны учитываться не только при назначении лекарств и установлении режима их приема лечащими врачами, при профессиональном консультировании фармацевтическими работниками пожилых пациентов при их обращении в аптечную

организацию, но и при проведении клинических исследований лекарств, разработке инструкций по их применению, а также при разработке стандартов и порядков оказания медицинской помощи.

Однако, несмотря на особенности состояния здоровья пожилых людей, в основных программных мерах не отражены вопросы, связанные с оптимизацией их лекарственного обеспечения с позиций рационального назначения и использования лекарственных препаратов (ЛП), с обоснованием подходов к их регламентации и выбору для лечения данных категорий населения и др.

Изучение государственных мер, направленных на совершенствование лекарственного обеспечения пожилого населения в РФ, показало, что Министерством здравоохранения и социального развития РФ еще в сентябре 2011 г. подготовлен проект перечня ЛП, «закупаемых за счет средств бюджетов субъектов РФ для льготного лекарственного обеспечения граждан пожилого возраста». В данный перечень вошло 63 международных непатентованных наименования, чаще всего назначаемых людям пожилого возраста. У экспертов в сфере здравоохранения проект вызвал недоумение: при наличии списка лекарств, в документе не прописан механизм обеспечения ими населения данной категории. Однако, по данным на 01.11.2012 г., данный перечень не регламентирован к реализации никакими нормативными документами¹.

Как известно, с возрастом замедляются процессы поглощения, распределения, метаболизма и выведения ЛП, что требует особого подхода к регламентации и осторожности при их назначении лицам пожилого возраста [3, 7]. Однако стандарты медицинской помощи разработаны без учета особенностей назначения ЛП лицам данной возрастной категории.

Как известно, решение о применении ЛП в медицинской практике принимается на основании его тщательного клинического исследования. Однако существующая практика проведения таких клинических исследований не позволяет собрать некоторую информацию по их безопасности до получения разрешения на их использование в медицинской практике, так как большинство пациентов, участвующих в клинических испытаниях ЛП, имеют относительно неосложненную картину заболевания и набираются из ограниченных возрастных групп. Таким образом, проводимые клинические исследования в России не предполагают включение в эти

испытания пожилых больных, и результаты клинических исследований, проводимых на взрослых пациентах (без разграничения их на возрастные категории), экстраполируются на пожилых людей [1, 3, 7].

Поскольку существует риск накопления лекарств в организме, пожилым людям необходим особый подбор дозировок ЛП с учетом их конкретных потребностей, состояния здоровья и социальных условий. Согласно предложению FDA², фирмы-изготовители должны обеспечивать врачей ясной информацией, отражающей все имеющиеся данные о воздействии на пожилых людей лекарств, отпускаемых по рецепту. В тех случаях, когда для конкретного ЛП эти данные отсутствуют, изготовители должны ясно указать, что такой информации не имеется. Смертельные случаи среди пожилых людей, которые в начале 1980-х гг. принимали нестероидный противовоспалительный препарат беноксапрофен (Опрен/Орафлекс), привели к изъятию этого препарата, а также к регламентации необходимости использования для оценки новых ЛП не только молодых добровольцев, но и пожилых людей, которым эти препараты будут назначаться [7].

Особый режим дозирования для лиц старшего возраста должен быть указан в инструкции по применению ЛП. Нами проведен анализ 38 инструкций по применению ЛП, наиболее часто используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов (табл. 1). В семи (18,4%) случаях в инструкциях указано, что пациентам пожилого возраста коррекции режима дозирования, как правило, не требуется (аторвастатин, розувастатин, моксонидин, лозартан+гидрохлортиазид, бисопролол, лозартан, хинаприл). В инструкциях к трем (7,9%) препаратам (амлодипин, лизиноприл, эналаприл) в разделе противопоказаний указан пожилой возраст (для эналаприла — с осторожностью применять у пожилых людей старше 65 лет). В инструкциях к 13 (34,2%) препаратам (гидрохлортиазид, каптоприл, дигоксин, дилтиазем, изосорбида динитрат, спиронолактон, метопролол, гидрохлортиазид+эналаприл, амиодарон, фозиноприл, верапамил, соталол, небиволол) сохранились рекомендации о назначении с осто-

¹ <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=47123>.

² Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. Food and Drug Administration, FDA, US FDA) — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США.

Информация в инструкциях о возможности применения препаратов лицам пожилого возраста

Препарат (международное непатентованное наименование)	Показания к применению лицам пожилого возраста	Противопоказания
Амлодипин	Нет указаний	Пожилой возраст
Лизиноприл	Нет указаний	Пожилой возраст
Эналаприл	Рекомендуемая начальная доза пожилым — 1,25 мг	С осторожностью применять пожилым людям (старше 65 лет)
Гидрохлоротиазид	Лицам пожилого возраста — 12,5 мг 1–2 раза в сут	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Нифедипин	У пожилых больных доза должна быть снижена	–
Каптоприл	У пожилых больных начальная доза составляет 6,25 мг 2 раза в сут	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Дигоксин	У пожилых пациентов суточную дозу снижают до 0,0625–0,125 мг	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Дилтиазем	У пожилых людей начальная доза — 30 мг 2 раза в сут (с учетом ЧСС)	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Аторвастатин	С _{max} и АУС препарата у пожилых (65 лет старше) на 40 и 30 % выше, соответственно, таковых у взрослых пациентов молодого возраста (клинического значения не имеет)	–
Розувастатин	Пожилым пациентам не требуется коррекции дозы	–
Моксонидин	Достоверных различий в фармакокинетике у молодых и пожилых больных не обнаружено	–
Лозартан + гидрохлоротиазид	Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы больным пожилого возраста	–
Бисопролол	Пациентам пожилого возраста коррекции режима дозирования, как правило, не требуется	–
Лозартан	Для пациентов пожилого возраста нет необходимости коррекции дозы	–
Хинаприл	В целом, различий в эффективности и безопасности лечения пациентов пожилого и более молодого возраста не выявлено	–
Изосорбида динитрат	Нет указаний	С осторожностью и при тщательном врачебном наблюдении следует назначать препарат «Кардикет» пациентам пожилого возраста
Индапамид	У лиц пожилого возраста показан тщательный контроль содержания K ⁺ и креатинина	–
Спиронолактон	Нет указаний	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Метопролол	Нет указаний	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Изосорбида мононитрат	Нет указаний	–
Гидрохлоротиазид + эналаприл	Нет указаний	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Амиодарон	Нет указаний	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Фозиноприл	Нет указаний	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Верапамил	Нет указаний	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста

Препарат (международное непатентованное наименование)	Показания к применению лицам пожилого возраста	Противопоказания
Соталол	Пожилым пациентам рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес). В случае появления нарастающей брадикардии необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Небиволол	У пожилых пациентов рекомендуется контролировать функцию почек (1 раз в 4–5 мес)	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
Троксерутин	Нет указаний	Нет указаний
Диосмин+гесперидин	Нет указаний	Нет указаний
Метилэтилпиридинол	Нет указаний	Нет указаний
Симвастатин	Нет указаний	Нет указаний
Доксазозин	Нет указаний	Нет указаний
Триметазидин	Нет указаний	Нет указаний
Карведилол	Нет указаний	Нет указаний
Нитроглицерин	Нет указаний	Нет указаний
Теразозин	Нет указаний	Нет указаний
Фуросемид	Нет указаний	Нет указаний
Периндоприл	Нет указаний	Нет указаний
Этацитин	Нет указаний	Нет указаний

рожностью пациентам пожилого возраста. В инструкциях к 12 (31,6 %) препаратам не имелось никаких указаний по поводу возраста (троксерутин, диосмин+гесперидин, метилэтилпиридинол, симвастатин, доксазозин, триметазидин, карведилол, нитроглицерин, теразозин, фуросемид, периндоприл этацитин). И лишь в инструкциях к шести (15,8 %) препаратам имелись указания о необходимости снижения дозы пожилым пациентам (эналаприл, гидрохлортиазид, нифедипин, каптоприл, дигоксин, дилтиазем).

Нами проведен также анализ информации в инструкциях по применению нескольких торговых наименований ЛП одного международного непатентованного наименования (на примере биспролола), табл. 2. Из таблицы видно, что в инструкциях только к двум ЛП (бидоп, бипрол) имеется информация об осторожности назначения препарата пациентам пожилого возраста. В инструкциях к Конкору и Бидопу указано, что коррекции дозы пожилым пациентам не требуется. В инструкциях к четырем препаратам (бидоп, бипрол, биспролол, нипертен) даны указания о снижении дозы в случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии, выраженного понижения АД, АВ блокады. Из вышеизложенного следует сделать вывод, что врачам при назначении ЛП недостаточно информации по их применению для лечения пожилых людей. При введении ЛП в клини-

ческую практику целесообразно регламентировать необходимость наличия в инструкциях по применению ЛП информации об особенностях их дозирования и применения для пожилых пациентов.

Известно, что применение большого количества ЛП, особенно у лиц пожилого возраста, может приводить к увеличению неблагоприятных эффектов лекарств (НЭЛ). Проведенное нами изучение назначений ЛП пожилым гражданам в реальной клинической практике свидетельствует о полипрагмазии. Так, пожилым больным (среди которых 60,58 % — старше 80 лет) кардиологического отделения стационара (имеющих, помимо основного, от одного до шести сопутствующих диагнозов) назначали от трех до 21 препарата (в среднем одному пациенту назначали $11,0 \pm 3,1$ препарата, из них $6,4 \pm 2,3$ препарата по основному заболеванию, $4,9 \pm 2,7$ препарата по сопутствующей патологии). Наибольшее число назначений ЛП было из группы «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (311 назначений ЛС по основному диагнозу и 102 назначения по сопутствующей патологии). Препараты данной группы назначали практически каждому пациенту (93 человека из 96), и на одного больного назначали в среднем $4,4 \pm 2,0$ препарата. Результаты анализа назначений ЛП свидетельствуют о необходимости проведения в медицинской организации экспертизы назначений ЛП и

Указания в инструкциях о применении препаратов бисопролола у лиц пожилого возраста

Препарат (международное непатентованное наименование)	Торговое наименование	Показания к применению лицам пожилого возраста	Противопоказания
Бисопролол	Конкор	Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется	Нет указаний
	Бидоп	Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес)	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
	Бипрол	В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии, выраженного понижения АД, AV блокады необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение. Рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес)	С осторожностью следует назначать пациентам пожилого возраста
	Бисопролол-тева	В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии, выраженного понижения АД, AV блокады необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение. Рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес)	Нет указаний
	Нипертен	В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии, выраженного понижения АД, AV блокады, необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение. Рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес)	Нет указаний

оценки их рациональности с учетом особенностей лекарственной терапии граждан пожилого возраста, результаты которой необходимо использовать при формировании ассортимента необходимых лекарств и организации закупок ЛП [6].

По данным научных исследований, направленных на совершенствование лекарственного обеспечения при организации медицинской помощи населению, наиболее перспективными и обоснованными являются меры, основанные на принципах рационального использования лекарств. Одной из данных мер является разработка и регламентация использования стандартизируемых перечней ЛП, гарантируемых государством при оказании медицинской помощи в зависимости от этапа оказания помощи в соответствии с терапевтическими потребностями населения, что для такой категории населения, как пожилые люди, является наиболее актуальным.

В результате исследований, проведенных ранее в Пермской государственной фармацевтической академии, разработаны и обоснованы организационно-фармацевтические подходы к выбору и использованию ЛП, которые включают организационные и клинические аспекты [4, 5]. Организационные аспекты направлены на регулирование процесса внедрения формулярной системы и включают создание формулярной комиссии,

рабочих групп по специальностям, определение их состава и порядка работы; разработку методики сбора данных о ЛП; разработку стандартной схемы сбора данных по выбору ЛП; разработку методических подходов к проведению экономической оценки стоимости лечения.

Клинические аспекты по внедрению формулярной системы предполагают рассмотрение особенностей назначения ЛП при отдельных нозологических формах; выбор ЛП (с учетом утвержденных на территориальном уровне объемов диагностики и лечения больных при нозологических формах и утвержденных федеральных стандартов медицинской помощи); экспертную оценку ЛП; разработку рекомендаций экспертов по включению ЛП в разрабатываемый перечень.

Регламентация клинических аспектов при выборе ЛП для лечения пожилого населения является наиболее важным в организации лекарственного обеспечения данных категорий граждан.

Рассмотрение особенностей назначения ЛП при отдельных нозологических формах

Особенности действия ЛП у лиц пожилого возраста создают сложности в лечении этих пациентов. Необходимо иметь четкое представление о принципах дозирования ЛП в гериатрии, об особенностях взаимодействия препаратов (учитывая

наличие сочетанных патологий), о путях повышения устойчивости организма пожилых людей к нежелательному воздействию ЛП. Вопрос о назначении того или иного ЛП должен решаться лишь после всестороннего анализа его воздействия на организм пожилого пациента.

Выбор лекарственных препаратов

Стандартизация оказания медицинской и лекарственной помощи является общепринятым подходом, направленным на оптимизацию лекарственного обеспечения населения. В разрабатываемых в последние годы в России уполномоченными ведомствами и рекомендованных к использованию рекомендациях и стандартах лечения не всегда учитываются особенности лечения гериатрических больных. Однако при выборе ЛП необходимо учитывать правила гериатрической фармакотерапии [3, 7].

Учитывая наличие ряда сочетанных патологий у данной категории пациентов, для исключения полипрагмазии и предупреждения токсического действия при выборе препарата необходим подбор ЛП или комплекса действующих веществ в малых дозах, дающих сходный лечебный эффект, дополняющих друг друга, но действующих на разные звенья саморегуляции организма.

Кроме этого, для данной категории пациентов при определении параметров выбора важно регламентировать возможность следующих видов замены ЛП: замену одного препарата на другой в рамках фармакотерапевтической группы; замену одной лекарственной формы препарата другой лекарственной формой того же самого препарата; замену оригинального препарата его копией (воспроизведенным препаратом); замену одного воспроизведенного препарата другим воспроизведенным препаратом и др.

Экспертная оценка лекарственных препаратов

При проведении экспертной оценки, необходимой для принятия решений о включении препаратов в стандартизированные перечни, наряду с проведением общепринятых экспертиз (VEN-анализ; фармацевтическая экспертиза; частотный анализ; установление уровня доказанной клинической эффективности; данные результатов фармакоэкономических исследований), необходимо использовать критерии, учитывающие специфичность данной группы пациентов. Важным аспектом использования ЛП у данной группы населения явля-

ется комплаентность, приверженность выбранному способу лечения. Способ приема ЛП должен быть как можно проще и понятнее для пациента, целесообразно (необходимо) проводить оценку рациональности лекарственной формы выбранных ЛП.

Разработка рекомендаций экспертов по включению лекарственных препаратов в разрабатываемый перечень

В результате проведенной работы при составлении стандартизированного перечня ЛП для пожилых людей, учитывая вышеприведенные факты, целесообразно составление нескольких перечней: основного и дополнительного, предусматривающего варианты замены в случае отсутствия, либо несоответствия ЛП основного перечня потребностям пожилых людей. Перечни ЛП целесообразно составлять с указанием предпочитаемых торговых наименований с конкретизацией формы выпуска и дозировки.

К вопросу о фармацевтическом консультировании пожилых пациентов

В условиях меняющейся роли фармацевтического работника от поставщика лекарственных средств к поставщику фармацевтической помощи, особого внимания заслуживает такая профессиональная компетенция, как способность оказывать грамотное фармацевтическое консультирование. Как известно, при отпуске ЛП у провизора немного времени для сообщения потребителю наиболее актуальной информации о действии лекарства, о возможных побочных эффектах, об особенностях применения и для важных предупреждений. Наряду с дефицитом времени, среди проблем, сопряженных с консультированием, провизоры отмечают недостаток информации о ЛП, корпоративные стандарты, противоречащие надлежащей аптечной практике и, главное, отсутствие приемлемых алгоритмов консультирования, регламентации этой профессиональной услуги.

На наш взгляд, наибольшей детализации заслуживает фармацевтическое консультирование пожилых пациентов, имеющих целый ряд особенностей в качестве потребителей ЛС. Так, для них характерно одновременное использование нескольких препаратов по поводу множественной патологии, применение ЛП длительно, а порой, и пожизненно, излишняя доверчивость к маркетинговым приемам производителей, вводящим в заблуждение, ограниченность получения достоверной информации о ЛП и, конечно, известные

физиологические особенности стареющего организма. В условиях стационарного лечения значительная роль в обеспечении комплаентности пожилых пациентов отводится среднему медицинскому персоналу. Медсестра выдает назначения врача по времени приема или раскладывает ЛП соответствующим образом, контролирует их применение, наблюдает за развитием побочных эффектов и пр. А что происходит после выписки из клиники на амбулаторное лечение? Пожилой пациент с несколькими предписаниями направляется в аптеку к провизору.

Предложенные нами варианты консультирования в зависимости от целей потребителей ЛС (экспертное, процессное, обучающее) в случае оказания фармацевтической помощи пожилым пациентам, по-видимому, всегда должны иметь выраженные обучающие элементы. Пожилого пациента следует обучить применению ЛП так, чтобы у него не осталось невыясненных вопросов. Например, формулировку инструкции «запивать достаточным количеством жидкости» заменить на более однозначную — «запивать стаканом воды». Безусловно, провизору необходимо убедиться в том, что консультируемый усвоил предоставленную информацию, правильно понял полученные рекомендации и способен их выполнить. Иногда для обеспечения приверженности назначенному лечению требуется письменное закрепление значимой информации в виде индивидуального стикера на упаковке ЛП или записки провизора.

В заключение следует отметить, что организация лекарственного обеспечения на основе рационального назначения и использования лекарственных препаратов является весьма значимым фактором сохранения и укрепления здоровья граждан пожилого возраста, которое в значительной степени зависит не только от принятия государственных мер, стандартизации медицинской помощи и персонального подхода к лечению данной категории граждан, регламентации обращения лекарственных средств, но и от профессионализма конкретных медицинских и фармацевтических работников.

Литература

1. Воробьев П. А. Геронтофармакология: больной, врач, лекарство // http://medgazeta.rusmedserv.com/2006/17/article_1550.html.
2. Грачева А. С. О комплексном подходе к оказанию медицинской и социальной помощи пожилым людям // <http://www.remedium.ru/section/health/detail.php?ID=44107>.
3. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Гериатрическая фармакотерапия // *Успехи геронтол.* 2009. Т. 22. № 1. С. 139–149.
4. Ростова Н. Б., Солонина А. В. Методические подходы к составлению формулярного списка лекарственных средств на региональном уровне // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2008. № 7. С. 6–10.
5. Ростова Н. Б., Солонина А. В. О рациональном использовании лекарственных средств // *Здравоохранение РФ.* 2008. № 3. С. 42–44.
6. Черешнева Н. Д., Солонина А. В., Одегова Т. Ф., Мазанов П. Е. Анализ структуры болезней и назначений лекарственных препаратов пожилым людям, находящимся на лечении в стационаре // *Современные проблемы науки и образования.* 2012. № 3; URL: www.science-education.ru/103-6104.
7. Четли Э. Проблемные лекарства // <http://www.antibiotic.ru/books/pd/4.shtml>.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 183–189

A. V. Solonina, N. B. Rostova, N. D. Cheresheva, I. B. Yakovlev

ORGANIZATION OF DRUG ASSISTANCE FOR THE ELDERLY

Perm State Pharmaceutical Academy, 2 ul. Polevaya, Perm 614990; e-mail: solonina@mail.ru

The basic directions of optimization of drug help to senior citizens from the standpoint of rational use of medicines, taking into account the features of pharmacotherapy in these patients due to age-physiological processes in the body, polymorbidity, reduction of adaptation to the toxic effects of drugs, and the growing incidence of adverse side effects of drugs.

The necessity to take into account these characteristics in the clinical trials of drugs, development of guidelines for their use, development standards of medical care, prescription drugs and establish a regime of receiving from therapists and professional counseling pharmacists by elderly patients when they contact the pharmacy organization is shown. The basic directions of organizational and pharmaceutical approaches for the rational use of drugs are discussed, the results of the analysis of information in the instructions for use are shown.

Key words: elderly people, drug supply, rational use of medicines, pharmaceutical advice, instructions for use of drugs

Е. С. Введенская¹, Л. Ф. Кобзева², И. И. Введенская²

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ИНКУРАБЕЛЬНЫМ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 603005 Нижний Новгород, ул. Минина, 20Е; e-mail: evveden@yandex.ru; ² Нижегородская государственная медицинская академия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Научными исследованиями доказана необходимость развития паллиативной помощи больным со злокачественными новообразованиями в России, из которых более $\frac{2}{3}$ старше трудоспособного возраста и более 80% умирают дома. Цель работы — освещение основных организационных проблем паллиативной помощи больным пожилого возраста с генерализованными формами злокачественных новообразований. Проведено изучение основных показателей онкологической заболеваемости и смертности в Нижегородской области и в России в динамике за 10 лет и рассчитана потребность в койках паллиативной помощи для больных со злокачественными новообразованиями, а также выявлены чаще всего встречающиеся симптомы, которые беспокоят больных в последний год жизни. Сформулированы задачи, решение которых облегчит страдания инкурабельных онкологических больных и окажет поддержку их родственникам.

Ключевые слова: паллиативная помощь пожилым, злокачественные новообразования, инкурабельный больной, помощь в конце жизни, купирование боли

Во всем мире увеличивается число людей преклонного возраста, что создает ряд новых проблем в сфере организации оказания медицинской помощи населению, настоятельно требующих решения. К 2050 г. прогнозируется увеличение в 2 раза числа людей старше 60 лет: в развивающихся странах — с 10 до 20%, а в развитых странах — с 18 до 35% [2].

Онкологические заболевания обуславливают разную симптоматику в зависимости от пораженного органа или системы, являются причиной физических и эмоциональных страданий больных и их близких. Главный фактор риска злокачественных новообразований — возраст; $\frac{2}{3}$ больных — старше 65 лет. Вероятность онкологических заболеваний резко увеличивается с возрастом: до достижения 39 лет заболевает один из 58 мужчин и одна из 52 женщин; в 40–59 лет — один из 13 муж-

чин и одна из 11 женщин, в 60–79 лет — один из 3 мужчин и одна из 4 женщин¹.

Проведенный нами (2009–2010 гг.) анализ возрастнo-половых характеристик больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) показал, что рост показателя заболеваемости идет по восходящей кривой от детского возраста до 70–75 лет. До 50 лет чаще болеют женщины. В возрасте старше 50 лет заболеваемость мужчин выше, чем женщин, в 1,3 раза — в возрасте 55–59 лет и в 3 раза — в крайней старшей возрастной группе. Так, у мужчин первый подъем заболеваемости отмечается в 40–44 года, достигая максимума по заболеваемости бронхолегочной системы с увеличением показателя в 17,8 раза, кожи — в 22,8 раза и желудка — в 28,2 раза к 70–74 годам. Кратность увеличения частоты регистрации рака предстательной железы составляет 86 в группах пациентов 45–49 лет и 80–84 лет. У женщин более выраженный подъем заболеваемости начинается в 30–34 года и достигает максимума в 60–64 года при таких заболеваниях, как рак молочной железы (рост в 13,8 раза) и рак яичника (рост в 6,3 раза); в 50–59 лет — рак тела матки (в 18,0 раз), в 70–74 года — рак желудка и ободочной кишки (в 28,6 и 64,7 раза), в 75–79 лет — новообразования кожи (в 21,0 раз).

При сравнении показателей заболеваемости ЗНО в двух больших возрастных группах (до 55 лет и 55 лет и старше) как в целом, так и по конкретным локализациям, основная доля заболеваемости приходится на старший возраст (77,8% у мужчин и 75,0% у женщин) с колебаниями по локализациям при наиболее распространенной па-

¹ Рак (онкологические заболевания, злокачественные опухоли): заболеваемость общие сведения http://humbio.ru/humbio/01122001/canc_sv/00046f3d.htm

тологии в пределах 75,0–97,0 % у мужчин и 90 % у женщин.

Ежегодно в России выявляется более 480 тыс. случаев злокачественных новообразований. Прирост показателя заболеваемости за последние 10 лет превысил 14 % [9]. Остаются стабильно высокими показатели запущенности и одногодичной летальности, имеет тенденцию к росту смертность от ЗНО.

По данным ВОЗ, около 70–85 % онкологических больных страдают от боли разной интенсивности. Если на ранних стадиях заболевания боль причиняет страдания 30–40 % пациентов, то в стадии генерализации опухолевого процесса — почти у 90 % [4]. В терминальной стадии терапия опиоидами показана 50–70 % пациентов [4, 16]. Кроме того, многих больных беспокоят другие тягостные симптомы — тошнота, рвота, слабость, одышка и другие [11, 14, 15, 17], и эти больные нуждаются в паллиативной помощи как на дому, так и в стационаре [8, 18].

Однако, как показывает практика, специализированные онкологические стационары во многих регионах не могут взять на себя заботу об incurable больных в связи с дефицитом ресурсов. В настоящее время в России умирают в домашних условиях свыше 70 % онкологических больных [12].

Проведение адекватного обезбоживания больным со ЗНО на дому остается нерешенной проблемой с силу ограниченности выбора сильных опиоидных анальгетиков (прежде всего для применения внутрь и трансдермальных форм), организационных трудностей при выписывании рецептов и недостаточного знания врачами принципов обезбоживания при паллиативной помощи [4].

Не менее важной проблемой является оказание таким больным психологической и социальной помощи. Отсутствие гарантий обезбоживания, страх боли, превышающий страх смерти, социальная и экономическая незащищенность и беспомощность вызывают целый ряд реактивных состояний, что приводит, порой, к очень трагическому финалу — суициду.

В 2010 г. в возрастной структуре населения Нижегородской области доля лиц старше трудоспособного возраста составила 24,4 %. В 23 районах области этот показатель превысил 25 %, а в шести районах — более 30 % (20,4 % по РФ). Следует обратить внимание, что в 2010 г. численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличилась на 29,48 % по сравнению с 2002 г. [1, 5].

Ежегодно увеличивается число случаев впервые в жизни выявленных ЗНО. В 2010 г. показатель первичной заболеваемости ЗНО составил 417,86 случая на 100 тыс. населения (355,8 на 100 тыс. в целом по России). Ежегодно увеличивается показатель распространенности — общей заболеваемости (2518,23 случая по Нижегородской области и 1969,0 на 100 тыс. населения — в целом по России в 2010 г.). За последние 10 лет среднегодовой темп прироста числа впервые выявленных больных со ЗНО составил 1,85 %, а число всех зарегистрированных — 3,9 % [5, 9]. Из этого следует, что в Нижегородской области не только показатель первичной и накопленной заболеваемости, но и темп их прироста достоверно выше по сравнению с российскими цифрами.

Уровень смертности от ЗНО остается стабильно высоким и составил в 2010 г. 227,21 случая на 100 тыс. населения (в РФ — 201,90). Остаются высокими показатели запущенности (21,35 % в 2010 г. и 21,7 % в 2000 г.) и одногодичной летальности (34,79 % в 2010 г. и 42,8 % в 2000 г.).

В среднем за последние пять лет на территории Нижегородской области 84 % от числа всех больных со ЗНО, умерших по этой причине в течение года и находящихся под наблюдением учреждений системы здравоохранения, умерли на дому (82,96 % в 2011 г.). Основными специалистами, оказывающими им помощь в конце жизни (последние месяцы и дни) являются врачи и медицинские сестры участковых поликлиник.

Высокий уровень заболеваемости, запущенности и смертности от ЗНО с тенденцией к росту, тяжесть течения болезни, выраженность и высокая распространенность симптомов требуют не только срочных мер в области профилактики и лечения онкологических больных, но и организации в области службы паллиативной помощи.

Анализ медицинских карт (форма № 025/у-04) 243 больных со ЗНО 4-й клинической группы старше трудоспособного возраста, получавших симптоматическое лечение и умерших на дому в течение года, выявил частоту встречаемости основных симптомов у больных со ЗНО в последний год жизни. По записям в амбулаторных картах было установлено, что чаще всего (95 %) больные испытывали слабость; 97,4 % из числа больных беспокоили боли, почти у половины (47,4 %) пациентов отмечали тошноту, у 34,2 % — рвоту; у 44,7 % больных наблюдали снижение аппетита; у 36,8 % — одышку разной интенсивности; у 34,2 % — снижение массы тела или кахексию;

у 32,0% больных были запоры, у 31,6% — расстройства сна; у 15,8% — диспепсические расстройства; у 5,3% больных — затруднение глотания или отеки (рисунок).

Результаты проведенного анализа эпидемиологических данных (численность населения, социально-экономические условия, уровень онкологической заболеваемости и смертности) позволили рассчитать потребность в стационарных койках паллиативной помощи этой категории пациентов, которая составила 330 коек (249–332 койки по методике ВОЗ) [13, 16].

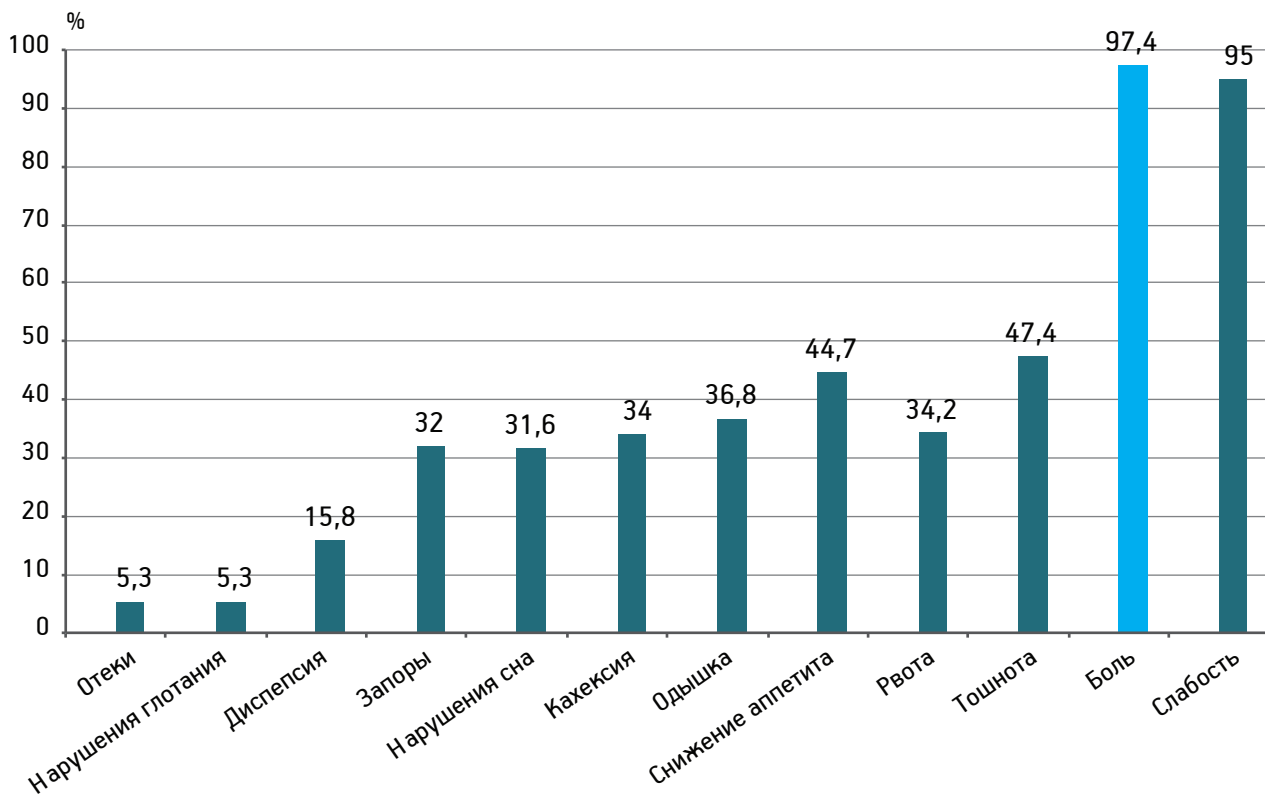
Несмотря на высокую потребность, в Нижегородской области служба паллиативной помощи онкологическим больным находится только в стадии становления. К сожалению, ситуация такова, что онкологические диспансеры не в состоянии уделять должного внимания инкурабельным больным, особенно если это люди пожилого и старого возраста. Существует дефицит специализированных онкологических коек (437 коек, или 42,8% от норматива) и квалифицированных кадров [2].

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 944н от 03.12.2009 г. регламентирует организацию отделений паллиативной помощи онкологическим больным в струк-

туре онкологических диспансеров и создание в регионах хосписов (впервые) для онкологических больных [7].

В связи с этим, следует отметить, что, исходя из определения паллиативной помощи ВОЗ, которое признано экспертами в нашей стране, отделения/больницы сестринского ухода (часто называемые хосписами), которые создавались на основании Приказа № 19 МЗ РФ от 01.12.1991 г. «Об организации домов сестринского ухода, хосписов и отделений сестринского ухода многопрофильных и специализированных больниц», никак не могут считаться хосписами современного типа, в которых могут получить помощь больные со ЗНО в терминальной стадии заболевания [6].

Важным шагом для развития паллиативной помощи является закрепление ее прав в новом Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», где впервые в истории отечественного здравоохранения дается определение паллиативной медицинской помощи: «Паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания,



Частота встречаемости основных симптомов у больных старше трудоспособного возраста со злокачественными новообразованиями 4-й клинической группы в последний год жизни

в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан» (статья 36) [10].

Паллиативная медицинская помощь в соответствии с законом впервые признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению (статья 32). В законе говорится о том, что паллиативная помощь «...оказывается медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи» (статья 36), а также отмечается, что «паллиативная помощь в медицинских учреждениях оказывается в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи ...» (статья 80) [10].

Впервые вопросы развития паллиативной помощи включены в Концепцию развития здравоохранения РФ до 2020 г. [3].

В июне 2012 г. Министерство здравоохранения России подготовило проект приказа об утверждении Порядков оказания паллиативной помощи взрослому населению и детям в РФ, один из которых будет утвержден в ближайшее время¹.

В Порядке оказания паллиативной медицинской помощи предусмотрено предоставление этого вида помощи как в поликлинике и на дому, так и в специализированных медицинских учреждениях, таких как хосписы, отделения паллиативной помощи. Кроме того, будет предоставлена возможность создания подразделений паллиативной помощи в отделениях сестринского ухода и в стационарных учреждениях социальной защиты населения. С принятием нового закона РФ и утверждением Порядка оказания паллиативной помощи взрослому населению открываются новые возможности для развития паллиативной помощи пациентам в регионах, среди которых большую долю составляют лица старше трудоспособного возраста.

Заключение

Организация медицинской помощи больным пожилого возраста с генерализованными формами злокачественных новообразований представляет собой одну из сложных и до сих пор не решенных проблем. Актуальность этой проблемы будет нарастать в связи с продолжающимся старением населения и ростом онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований лиц пожилого возраста. Большим событием

для организаторов здравоохранения и пациентов является признание необходимости развития паллиативной помощи в России, что отражается в недавно принятом Федеральном законе РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Концепции развития здравоохранения РФ до 2020 г. и готовящихся к утверждению на федеральном уровне Порядках оказания паллиативной помощи взрослому населению и детям.

В свете происходящих перемен задачами для развития паллиативной помощи онкологическим больным старше трудоспособного возраста в регионах являются:

- осознание необходимости паллиативной помощи онкологическим больным (большая часть которых — лица старше трудоспособного возраста) и необходимости ее развития;
- изучение потребностей онкологических больных старше трудоспособного возраста в паллиативной помощи, в том числе предпочтительного места оказания помощи в конце жизни, для использования полученной информации при создании модели службы;
- разработка модели организации паллиативной помощи в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 944н от 03.12.2009 г. и Порядком оказания паллиативной помощи взрослому населению в РФ и имеющимися ресурсами в регионе;
- включение задач создания и развития служб паллиативной помощи в онкологические программы на федеральном и региональных уровнях;
- осуществление контроля за выполнением в регионах всех приказов и рекомендаций федерального уровня по организации и оказанию паллиативной помощи больным со злокачественными новообразованиями;
- разработка и внедрение стандартов паллиативной помощи онкологическим больным и в дальнейшем обеспечение контроля за их выполнением на местах;
- повышение уровня знаний гериатров и врачей амбулаторного звена в области купирования онкологической боли (и других проявлений) у пациентов с диагнозом распространенного злокачественного новообразования;
- обязательное включение полного спектра вопросов паллиативной помощи (организационных, клинических, психосоциальных, духовных, вопросов общения) в образовательные программы по гериатрии, общей врачебной практике, онкологии,

¹ Проект приказа Министерства здравоохранения России от 6 июня 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/projects/1660> (дата обращения 10.06.2012 г.).

терапии медицинских ВУЗов и колледжей (студенческие программы и последипломное образование);

- обеспечение больных в амбулаторных условиях необходимыми анальгетическими препаратами, в том числе сильнодействующими для приема внутрь и в виде трансдермальных форм;

- проверка при лицензировании учреждений паллиативной помощи (отделений и хосписов, работы специалистов в поликлиниках) наличия у врачей и медицинских сестер сертификатов о прохождении специализации (повышения квалификации) по паллиативной помощи;

- обязательное осуществление контроля качества оказываемой паллиативной помощи с привлечением независимых экспертов, в том числе представителей общественных организаций.

Литература

1. *Гериатрическая помощь населению Нижегородской области. Информационно-методические материалы* / Под ред. В. А. Артемина, Н. И. Жулиной. Н/Новгород, 2011.

2. Долгова С. В., Денисенко А. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Нижегородской области. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Мед. альманах. 2010. № 3. С. 42–45.

3. Концепция развития здравоохранения РФ до 2020 г. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/health/oncology/11> (дата обращения 10.06.2012).

4. Осипова Н. А., Абузарова Г. Р. Лечение хронической боли у инкурабельных онкологических больных в домашних условиях // Врач. 2002. № 4. С. 7–9.

5. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2010 г. Н/Новгород: Министерство здравоохранения Нижегородской области. Медицинский информационно-аналитический центр. Н/Новгород, 2011.

6. Приказ МЗ РФ № 19 от 01.12.1991 г. «Об организации домов сестринского ухода, хосписов и отделений сестринского ухода многопрофильных и специализированных больниц».

7. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 944н от 03.12.2009 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях» URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/973> (дата обращения 01.10.2011).

8. Рекомендации Рес. (2003) 24 Комитета министров Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи. М.: Медицина за качество жизни, 2005.

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011.

10. Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104> (дата обращения 09.02.2012).

11. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н., Новиков Г. А. Медико-статистические предпосылки совершенствования паллиативной помощи онкологическим больным // Паллиативная медицина и реабилитация. 2001. № 2–3. С. 8–11.

12. Эккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарфутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2008.

13. Higginson I. J. Health care needs assessment: palliative and terminal care // In: Stevens A., Raftery J., eds. Health Care Needs Assessment. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1997. P. 183–260.

14. Lunder U., Cerv B.. Slovenia: Status of Palliative Care and Pain Relief // J. Pain Symptom Manag. 2002. Vol. 24. № 2. P. 233–235.

15. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* / Ed. by G. Hanks et al. Oxford: Oxford University Press, 2011. P. 587–1093.

16. *Palliative Care*. (Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 5). WHO, 2007.

17. *Palliative Care*. The Solid Facts (ed. by E. Davies and I. J. Higginson). WHO, 2004. P. 12–13.

18. *World Health Organization*. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva: WHO, 2002.

Adv. geront. 2013. Vol. 26. № 1. P. 190–194

Е. С. Введенская¹, Л. Ф. Кобзева², И. И. Введенская²

PALLIATIVE CARE FOR THE ELDERLY WITH ADVANCED CANCER ORGANIZATIONAL PROBLEMS

¹ Nizhny Novgorod Regional Center for AIDS Control, 20E ul. Minina, Nizhny Novgorod 603005;
e-mail: evveden@yandex.ru; ² Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 pl. Minina i Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603005

Scientific studies have demonstrated the need for the development of palliative care to patients with malignant neoplasms in Russia; more than $\frac{2}{3}$ of these patients are retired; more than 80% of deaths occur at home. The purpose of the work was to highlight the main organizational problems of palliative care for elderly patients with generalized forms of malignant neoplasms. The authors have studied cancer morbidity and mortality in the Nizhny Novgorod region and in Russia in the past decade and identified the need for palliative care beds. The analysis of medical records has revealed great physical symptom burden in cancer elderly patients in the last year of life. The main problems that require solutions to alleviate the suffering of incurable cancer elderly patients and support their families have been formulated and some solutions have been offered.

Key words: *palliative care, the elderly, cancer, incurable patient, end-of-life care, pain control*

S. Tanneberger¹, U. Köhler²

COMPANION ANIMALS IN PALLIATIVE CARE: A HIDDEN QUALITY OPTION?

¹ Fondazione ANT Italia, Via Jacopo di Paolo 36, 40128 Bologna (Italy); e-mail: tanneberger@riemser.de;² DoebeIn (Germany); e-mail: UweKoehlerDoebeIn@t-online.de

In the light of the unprecedented demographic changes in many countries it is important to review and adapt existing strategies for giving old and incurable patients the adequate health care. Based on available data the importance of companion animals needs to be considered as part of individual care planning. Despite intensive research in other areas of health care, there is limited data concerning the use of companion animals in palliative care. The field demands much more recognition. For many people companion animals can be a chance for better quality of life.

Key words: *companion animals, palliative care*

Many industrialized countries are facing unprecedented demographic changes (an aging population, low birth rates and changing family structures). In addition the incidence of age-related diseases like cancer increases with the result of a growing number of incurable patients [5, 13]. In the light of these challenges it is important to review and adapt existing strategies for giving old and incurable patients adequate health care and dignity until their natural end of life. For that Franco Pannuti already in 1985 proposed the name *Eubiosia* [21]. Following a public debate, a 2006 EU policy paper identified key policy responses to manage demographic change [6]. It was underlined the need of political decisions on sustainable public finances to guarantee adequate pensions, health care and long-term care. However, the situation demands more. Demographic changes are a challenge for both, politicians and for the medical community. The discussion should not be focused on economical problems only. Available health care technologies and the daily needs of the patients have to be considered as well. Actually, research on palliative care is mainly dealing with drug treatment. However providing patients with high quality palliative care is even a challenge for the care-giving staff, from the professional, social and the psychological points of view. In this respect, several crucial problems can not be overseen. Care-givers availability varies widely influenced by the international health human resource migration [28]. E-care as the development of VIP is a promising but still underestimated field of patient-caregiver relations [22]. In conclusion, the

situation is far from being satisfactory. Evidence is the yearly number of 1500 cases of legalized euthanasia in the Netherlands [18]. In Oregon USA the number of assisted death is doubled during the last 10 years [19].

Looking for new health technologies for old and incurable patients means discussing specific problems of geriatrics, cardiology, oncology, but still more it means to consider general problems of the aging population. This is for example the problem that 70 % of patients want to have the end of life at home [2]. Palliative care has to come to patients and not patients to palliative care. However, the modern society with a low fertility [OECD 13, 22] is far from care-giving at home by family members. Therefore, it is growing need to develop new technologies to overcome old patients psychosocial problems. Loneliness and anxiety is reported for 30–40 % of old patients [16, 30, 32]. Of course physical suffering and the psychosocial situation is close related.

In the following we would like to discuss whether companion animals can be an option within the concept of palliative care for the aging population. Our starting point is a number of patients which we have in mind after many years of hospital-at-home care [26, 27]. Moreover, well-evidenced observations of psychologists support the idea of more use of companion animals in palliative care [1, 10]. Very important for this field was the paper of the president of IAHAIO, Dennis C. Turner in «World Health» on «Globalising human-animal companionship» [31]. He analysed the 1998 WHO/IAHAIO meeting in Prague on «Changing meaning of animals in the society» and the IAHAIO statement in Geneva 1995. Based on actual study results WHO and IAHAIO consider normalisation of pulse rate and blood pressure, improved psychological coping and better control of depression for owners of companion animals as dogs and cats as well evidenced. This evidence was the scientific basis of the Prague guidelines of IAHAIO for animal-supported treatment and care.

In between there are numerous stimulating new data in the field. Authors show how animals can im-

prove and help a person's emotional and physical well-being [17]. In 2004 Geisler [8] analysed the role of companion animals in US nursing homes. He reported a significant reduction of psychotropic drugs and more than 50 % reduction of cost in case of patients with companion animals. The specific aspect of a healing power of dogs was discussed by Cangelosi et al. [4] also based on US-experiences. It was summarized that animals bring a sense of «at homeness» and even normalcy to people who are hospitalized or live in health care facilities. Similar data are coming from Australia [20, 23]. When older people enter residential care facilities, disruption to social networks may occur, with detrimental effects on health and wellbeing. Companion animals foster relationships by giving people opportunities to interact with others. An interesting observation was reported from Sapporo where a group of institutionalized elderly Japanese women perceived two years animal-assisted activity. It was reported that residents felt refreshed and used the opportunity to broaden their contact with society [12]. The state of the art in the field was reviewed 2009 by Kahlisch [11]. Taking into account the fact of growing need for home care of old and incurable persons the study of Krause-Parello has special importance. The relationship between loneliness and general health was investigated in 159 older females living in community. A negative relationship between loneliness and general health decreased when controlling for pet attachment support as a coping mechanism. The finding from this study support that pet attachment support has mediating effect on the relationship between loneliness and general health [15]. Based on all these data numerous authors and even the IAHAIO in 2010 concluded that irrespective of age, support and companionship was gained and therefore the importance of companion animals needs to be considered as part of individual care planning [9].

Further studies are needed to verify the link between companion animals and palliative care. Pet therapy can not be recommended for everyone including those who react negatively to animals or who are al-

lergic. Even negative results can not be ignored [33]. Nevertheless, there is no doubt that despite intensive research in other areas of health care, there is limited data concerning the use of companion animals in palliative care. The field demands much more recognition and for many people companion animals are a chance for overcoming basic problems. Available results invite for thinking on future research projects. However, still more these results call already now for including animal-supported care in the daily practice of care-giving.

There are a number of basic questions on using the animal-supported care. First of all in any case the correct type of animals has to be selected strong individualized and adapted to the patient and his living conditions [14]. The table shows advantages and disadvantages of different types of animals including cost. The selection of the right animal demands collaboration between the care-giving staff, palliative doctors and veterinarian. Dimension and type of the patient's apartment has to be considered carefully. Useful experiences for use of companion animals can be taken from guide dogs [3]. However, again we would like to underline that companion animals for humans never can be only dogs and cats. In many cases fishes, small animals or birds are better candidates. It is well known that many children want a small animal. And life is ending as it starts. We have very positive experiences with rabbits in nursing homes. Cost for companion animals amount in Europe between 100 and 1000 Euro/year. Health insurances calculate at present cost of 7000 Euro/retired person/year. This means that companion animals are a rational approach with adequate cost-benefit [29].

No doubt that a project like this will be supported by animal lover and volunteers. In this connection it has to be mentioned that a companion animal project can help to overcome one of the most critical ethical problems in western countries. In Germany for example are living 93 600 abandoned dogs and cats in animal shelters. Between 2006 and 2010 the number of abandoned animals increases 39 %. The proportion of such animals to find new «parents» is decreasing 11 % [7]. Free of doubt, ethical aspects have to be taken

Estimated main cost, advantages and disadvantages of palliative care supported by selected companion animals

Animal	Acquisition cost (€)	Advantage	Disadvantage	Maintenance cost (€)/year
Dog (educated)	1.000–15.000	interaction high	–	1.000–3.000
Dog (non educated)	100–1.000	interaction good	order of precedence changeable	500–3.000
Cat	0–800	cleanliness, calculable	demands for owner	300–2.000
Aquarium fish	1–300, aquarium 120–2.000	work for owner	no touch	50–300
Bird	17–25, cage 60–100	very interactive	keeping single not correct	200–400

into account for both man and animal [24]. However, there is also no doubt that life with companion animals having feelings of solidarity and love can help both animals and man to achieve better life [25].

References

1. Bergler R. The psychology of human–pet relations and their significance for the veterinarian // *Tierärztliche Praxis*. 1994. Vol. 22. P. 1–14.
2. Biasco G., Tanneberger S. Cancer medicine at the dawn of the 1st century: The view from Bologna. Bologna: Bononia University Press, 2006.
3. Calabro S. Der Blindenführhund: Aspekte einer besonderen Mensch-Tier-Beziehung in Geschichte und Gegenwart. Berlin: Verlag Wissenschaft und Technik, 2002.
4. Cangelosi P. R., Embrey C. N. The healing power of dogs: Cocoa's story // *J. Psychosoc. Nurs. Ment Hlth Serv*. 2006. Vol. 44. № 1. P. 17–20.
5. Catane R., Cherny N., Kloke M. et al. ESMO Handbook of Advanced Cancer Care, Taylor & Francis, Abingdon, UK, 2006.
6. Commission of the European Communities. The demographic future of Europe — from challenge to opportunity, Brussels, 12.10.2006, COM(2006) 571 final.
7. Deutscher Tierschutzbund., Lage der Tierheime angespannt., Pressemeldung Juli 2010.
8. Geisler A. M. Companion animals in palliative care: stories from the bedside // *Amer. J. Hosp. Pall. Care*. 2004. Vol. 21. P. 285–288.
9. IAHAIO Abstract Book of the IAHAIO Conference, 1st–4th July 2010, Stockholm.
10. Jonas C., Feline A. Pets for mentally ill // *Ann. Med. Psychol. (Paris)*. 1981. Vol. 139. P. 741–757.
11. Kahlisch A. Tiergestützte Therapie in Senioren- und Pflegeheimen. Kynos Verlag, 2009.
12. Kawamura N., Niyama M., Niyama H. Animal-assisted activity: experiences of institutionalized Japanese older adults // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Hlth Serv*. 2009. Vol. 47. № 1. P. 41–47.
13. Klinkhammer G., Richter-Kuhlmann E. Palliativmedizin: Charta will Defizite überwinden // *Deutsches Ärzteblatt*. 2011. Vol. 108. P. 23–25.
14. Köhler U., Tanneberger S. Heimtiere und die Gesundheitsreform in Deutschland // *Tierärztliche Umschau*. 2011. Vol. 66. P. 69–73.
15. Krause-Parello C. A. The mediating effect of pet attachment support between loneliness and general health in older females living in the community // *J. Community Hlth Nurs*. 2008. Vol. 25. № 1. P. 1–14.
16. Lippa M., Sikorski C., Luck T. et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life-Systemic review and meta-analysis // *J. Affect Disord*. 2012. Vol. 136. № 3. P. 212–221.
17. McColgan G., Schofield I. The importance of companion animal relationships in the lives of older people, *Nurs. Older People*. 2007. Vol. 19. № 1. P. 21–23.
18. Oppewal F., Meyboom-de Jong B. Mortality in general practice: an analysis of 841 deaths during a two-year period in 17 Dutch practices // *Europ. J. Gen Pract*. 2004. Vol. 10. № 1. P. 13–17.
19. Oregons Public Health Division. Oregons Death with Dignity Act, 2010.
20. Pachana N. A., Ford J. H., Andrew B., Dobson A. J. Relation between companion animals and self-reported health in older women cause effects or artefact? // *J. Behav. Med*. 2005. Vol. 12. P. 103–110.
21. Pannuti F. Home Care for advanced and very advanced cancer Patients: the Bologna experience // *J. Pall. Care*. 1988. Vol. 4. № 3. P. 54–57.
22. Pannuti Franko, Pannuti Francesco, Tanneberger S. Home care for advanced cancer: results and challenges // *Arch. Oncol*. 2010. Vol. 18. № 3. P. 31–35.
23. Prosser L. M., Townsend P., Staiger P. Older people's relationships with companion animals: a pilot study // *Nurs. Older People*. 2008. Vol. 20. P. 29–32.
24. Schweitzer A. Die Lehre der Ehrfurcht vor dem Leben, Vortrag in der Französischen Akademie der Wissenschaften 20. Oktober 1952.
25. Tanneberger S., Pannuti F., Houts P., Bucher J. Jemand in meiner Familie hat Krebs: Was kann ich tun? München, Bern, Wien, New York, W. Zuckschwerdt Verlag, 1995.
26. Tanneberger S. Es wird einen wunderschönen Frühling geben. Berlin: Verlag am Park, 1998. P. 113–118.
27. Tanneberger S. Lebensblätter, Berlin, Verlag Das Neue Berlin., 2003. P. 176–183.
28. Tanneberger S., Hegedus K., Grigorescu A. et al. Medical oncology recognized at EU level to allow free movement of doctors: progress and challenge // *Ann. Oncol*. 2011. Vol. 22. № 6. P. 1457–1458.
29. Tanneberger S., Pannuti F. Krebs im Endstadium München, Bern, Wien, New York, W. Zuckschwerdt Verlag, 2001.
30. Thalmann A., Morfeld M., Benthien A., Benthin A. Anxiety and depression in the elderly — results of a regional examination // *Gesundheitswesen*. 2010. Vol. 74. № 1. P. 29–33.
31. Turner D. C. Globalizing human-animal companionship // *Wld Hlth*. 1998. Vol. 51. № 5. P. 28–30.
32. Williams I. D., O'Doherty L. J., Mitchel G. K., Williams K. E. Identifying unmet needs in older patients // *Aust. Family Physician*. 2007. Vol. 36. P. 772–776.
33. Winefield H. R., Black A., Chur-Hansen A. Health effects of ownership of and attachment to companion animals in an older population // *Int. J. Behav. Med*. 2008. Vol. 15. № 4. P. 203–210.

Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 195–197

С. Таннебергер¹, У. Кёлер²

ЖИВОТНЫЕ-КОМПАЬОНЫ ПРИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ: СКРЫТЫЙ ВАРИАНТ КАЧЕСТВА?

¹ Фонд ANT Italia, Италия, 40128 Болонья, виа Дж. Паоло, 36; e-mail: tanneberger@riemser.de;

² Дёбельн (Германия), UweKoehlerDoebeln@t-online.de

В свете беспрецедентных демографических изменений во многих странах важно пересмотреть и адекватно адаптировать существующие стратегии предоставления медицинской помощи престарелым и неизлечимо больным пациентам. Доступные данные свидетельствуют, что животных-компаньонов важно рассматривать как часть планирования индивидуального ухода за пациентом. Несмотря на интенсивные исследования в других областях здравоохранения, об использовании животных-компаньонов при паллиативной помощи встречается мало сообщений. Эта сфера требует гораздо большего признания. Для многих людей животные-компаньоны могут быть шансом улучшить качество жизни.

Ключевые слова: животные-компаньоны, паллиативная помощь